

KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) para o tratamento de fenilcetonúria: Parecer Técnico Científico, Custo- Efetividade e Impacto Orçamentário

Axia.bio

Relatório preparado para: BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Equipe técnica de consultores colaboradores/ Axia.Bio:

Teresa Raquel de Moraes Andrade, Tecg^o MsC

Valeria Garran, Pharma D

Raphaela da Cunha Bacellar Veiga Garcia, BSc Tecg^o

Marcelo Cunio Machado Fonseca, MD MSc PhD

Gabriela Tannus Branco de Araújo, MsC

São Paulo, setembro de 2020

SUMÁRIO

Lista de figuras	1
Lista de tabelas	2
Sumário executivo	5
1. Introdução	8
1.1. A doença	8
1.2. Aspectos epidemiológicos	9
1.3. Aspectos clínicos e fisiopatológicos	11
1.3.1. Impacto neurológico	13
1.3.2. Fenilcetonúria materna	19
1.3.3. Patologias ósseas	19
1.3.4. Qualidade de vida	20
1.4. Profilaxia e tratamentos recomendados	21
1.5. Descrição da tecnologia	25
1.5.1. Indicação aprovada	25
1.5.2. Apresentação farmacêutica	25
1.5.3. Composição	26
1.5.4. Mecanismo de ação	26
1.5.5. Determinação da resposta	26
1.5.6. Contraindicações	27
1.5.7. Posologia e modo de usar	28
2. Parecer técnico científico	33
2.1. Contexto	33
2.1.1. Objetivo	33
2.1.2. Motivação para a elaboração do PTC	33
2.2. Bases de dados consultadas com a estratégia de busca	33
2.3. Seleção dos estudos	35
2.4. Caracterização dos estudos selecionados	36
2.5. Avaliação crítica dos estudos selecionados	37
2.6. Síntese dos resultados	44

Estudos clínicos randomizados fase III – PKU-003(1) (NCT00104247), PKU-006(2) (NCT00272792), PKU-016- (NCT01114737)(5).	56
Revisão sistemática com metanálise(3)	61
Estudos de extensão – PKU-004(6) (NCT00225615) e PKU-008(4) (NCT00332189).	63
Estudo observacional prospectivo (segurança a longo prazo)(7)	66
Resultado comparativo de segurança	66
2.7. Qualidade da evidência	73
2.8. Recomendação/pedido	74
2.9. Considerações finais	74
2.9.1. Considerações finais sobre qualidade de vida	78
3. Custo efetividade	79
3.1. Métodos	79
3.1.1. População em estudo e subgrupos	79
3.1.2. Contexto e local	79
3.1.3. Perspectiva da análise	79
3.1.4. Alternativas comparadas	80
3.1.5. Horizonte temporal	80
3.1.6. Taxa de desconto	81
3.1.7. Desfechos de saúde utilizado para o modelo	81
3.1.8. Medidas de efetividade	81
3.1.9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	86
3.1.10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	86
3.1.11. Faixa de custo utilidade	98
3.1.12. Método de modelagem	98
3.1.13. Pressupostos do modelo	101
3.1.14. Métodos analíticos de apoio	101
3.2. Resultados	106
3.2.1. Caso base	106
3.2.2. Análise de Sensibilidade univariável	107

3.2.3. Sensibilidade probabilística	107
3.3. Discussão	108
4. Impacto orçamentário	110
4.1. Métodos	110
4.1.1. Definição da população	110
4.1.2. Tecnologias consideradas	111
4.1.3. Descrição do cenário atual	112
4.1.4. Descrição do cenário proposto	112
4.1.5. Perspectiva da análise	113
4.1.6. Horizonte temporal da análise	113
4.1.7. Custos	113
4.1.8. Análise de sensibilidade	123
4.2. Resultados	125
4.2.1. Cenário base	125
4.2.2. Cenário A - Acrescentando um desconto de 35% no preço do KUVAN® a partir de 2023	126
4.2.3. Cenário B - Acelerando o Market Share com +10% do caso base	126
4.2.4. Cenário C - Desacelerando o Market Share com -10% do caso base	127
4.2.5. Cenário D - Mudando a taxa de resposta para 20%, com teste de responsividade de 1 dia	128
4.3. Considerações finais	129
5. Avaliações de agências internacionais	130
6. Referências	131
7. Anexos	141
Anexo 1. Estudos observacionais	141
Anexo 2. Instrumento PKU-QOL	173

Lista de figuras

Figura 1. Fenilcetonúria	8
Figura 2. Ação do aminoácido fenilalanina e seu papel no mecanismo da fenilcetonúria.	9
Figura 3. Fluxograma PRISMA	37
Figura 4. Diagrama da Árvore de decisão	101
Figura 5. Estados da saúde no modelo econômico	102
Figura 6. Custo-utilidade KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) + dieta restrita em relação a dieta restrita após 1.000 simulações	110

Lista de tabelas

Tabela 1. Incidência de fenilcetonúria em alguns países do mundo.	10
Tabela 2. Formas de apresentação metabólica da fenilcetonúria ⁽²³⁾	12
Tabela 3. Avaliações neurocognitivas, psiquiátricas e psicológicas de rotina para os pacientes fenilcetonúricos.	15
Tabela 4. Complicações neuropsiquiátricas e déficits de função executiva em pacientes com FNC (Bilder et al., 2016).	17
Tabela 5. Serviços de Referência de Triagem Neonatal (atualizados até 2013 ⁽⁵⁷⁾).	24
Tabela 6. Tabela de dosagem de 10 mg/kg por dia para crianças com peso até 20 kg	32
Tabela 7. Tabela de dosagem de 20 mg/kg por dia para crianças com peso até 20 kg	33
Tabela 8. Estratégia de busca.	35
Tabela 9. Avaliação da qualidade pela ferramenta SIGN ⁽⁶¹⁾	39
Tabela 10. Avaliação da qualidade pela ferramenta Newcastle-Ottawa ⁽⁶²⁾	42
Tabela 11. Avaliação da qualidade pela ferramenta AMSTAR ⁽⁶⁵⁾	43
Tabela 12. Características e resultados dos estudos incluídos que avaliaram sapropterina e/ou BH4.	46
Tabela 13. Dose recebida pelos pacientes durante o período de dose fixa ⁽⁶⁾	64
Tabela 14. Resumo dos principais eventos adversos relatados nos estudos clínicos.	68
Tabela 15. Qualidade da evidência pela metodologia GRADE ⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾	74
Tabela 16. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 0-1)	84
Tabela 17. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 1-2)	84
Tabela 18. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 2-3)	85
Tabela 19. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 3-4)	85
Tabela 20. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 4-5)	85
Tabela 21. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 5-6)	85
Tabela 22. PKUDOS- KUVAN [®] (dicloridrato de sapropterina)+ fórmula metabólica (Ano 0-1)	86

Tabela 23. PKUDOS- KUVAN [®] (dicloridrato de sapropterina)+ fórmula metabólica (Ano 1-2)	86
Tabela 24. PKUDOS- KUVAN [®] (dicloridrato de sapropterina)+ fórmula metabólica (Ano 2-3)	86
Tabela 25. PKUDOS- KUVAN [®] (dicloridrato de sapropterina)+ fórmula metabólica (Ano 3-4)	87
Tabela 26. PKUDOS- KUVAN [®] (dicloridrato de sapropterina)+ fórmula metabólica (Ano 4-5)	87
Tabela 27. PKUDOS- KUVAN [®] (dicloridrato de sapropterina)+ fórmula metabólica (Ano 5-6)	87
Tabela 28. Utilidades de estado da saúde para adultos.....	88
Tabela 29. Utilidades de estado da saúde para crianças.....	88
Tabela 30. Custo de aquisição do KUVAN [®] (dicloridrato de sapropterina) com base na idade e nos pesos corporais de 5 a 100 anos.....	90
Tabela 31. Quantidade necessária de suplementação de proteína	94
Tabela 32. Preço da formula de aminoácido.....	94
Tabela 33. Custo do tratamento anual com suplementação por faixa etária.....	95
Tabela 34. Outros custos de uso de recursos.....	98
Tabela 35. Consultas com clínicos gerais - Adultos	99
Tabela 36. Consultas especialistas - Adultos	99
Tabela 37. Internações - Adultos.....	99
Tabela 38. Consultas com Clínicos Gerais – Crianças	99
Tabela 39. Consultas especialistas- Crianças.....	99
Tabela 40. Internações – Crianças.....	100
Tabela 41. Definição de estados de saúde no modelo.....	102
Tabela 42. Níveis alvo de Fenilalanina.....	102
Tabela 43. Sintomas considerados para análise.....	103
Tabela 44. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística.....	105
Tabela 45. Variáveis e distribuições usadas na análise de sensibilidade probabilística	107
Tabela 46. Resultado da análise de custo-efetividade	108

Tabela 47. Análise de sensibilidade univariável	109
Tabela 48. Estimativa de pacientes.....	113
Tabela 49. <i>Market share</i> do uso do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina)	114
Tabela 50. Custo de aquisição do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) com base na idade e nos pesos corporais de 5 a 100 anos.....	117
Tabela 51. Quantidade necessária de suplementação de proteína	121
Tabela 52. Preço da fórmula de aminoácido.....	121
Tabela 53. Custo do tratamento anual com suplementação por faixa etária.....	122
Tabela 54. <i>Market share</i> do uso do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina)	125
Tabela 55. <i>Market share</i> do uso do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina)	126
Tabela 56. Pacientes em tratamento.....	127
Tabela 57. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano	127
Tabela 58. Pacientes em tratamento.....	128
Tabela 59. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano	128
Tabela 60. Pacientes em tratamento.....	128
Tabela 61. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano	129
Tabela 62. Pacientes em tratamento.....	129
Tabela 63. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano	129
Tabela 64. Pacientes em tratamento.....	130
Tabela 65. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano	130
Tabela 66. Resultados dos estudos observacionais avaliados e não incluídos. .	144

Sumário executivo

Tecnologia: KUVAN®

(dicloridrato de sapropterina)

Indicação: tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes homens e mulheres, pediátricos (a partir de 5 anos) e adultos com fenilcetonúria (FNC) ou do inglês *Phenylketonuria* (PKU) que se mostraram responsivos a este tratamento através do teste de responsividade. Houve essa limitação da faixa etária, uma vez que segundo a opinião de especialistas brasileiros é a idade em que passa a ocorrer uma menor aderência ao tratamento dietético, pelo fato de o paciente e sua família terem dificuldades cada vez maiores com o controle dietético e com a reposição de aminoácidos via fórmula especial.

Caracterização da tecnologia: KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) é uma cópia sintética da tetraidrobiopterina (BH4) de ocorrência natural. KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) atua como cofator da enzima fenilalanina hidroxilase, potencializando seu efeito e assim aumentando ou restaurando o metabolismo oxidante de fenilalanina suficiente para reduzir ou manter os níveis séricos de fenilalanina.

KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) já encontra-se no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS, sendo reembolsado para os casos de pacientes respondedoras, do sexo feminino, em idade fértil e em planejamento de gestação, ou em pacientes gestantes com fenilalanina não controlada, durante a gestação (código de procedimento SIGTAP 06.04.63.006-9).

Pergunta: KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) é eficaz e seguro para tratar fenilcetonúria (FNC) a partir de 5 anos?

Busca e análise de evidências científicas: foi realizada busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane, em 26 de novembro de 2019, utilizando os termos “sapropterin”, “Kuvan”, “tetrahydrobiopterin” e “phenylketonuria”. Incluímos estudos clínicos randomizados ou observacionais e revisões sistemáticas com ou sem metanálise que avaliaram o KUVAN® no tratamento da fenilcetonúria. Não foram inclusos cartas, editoriais, revisões narrativas ou estudos em animais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: foram obtidas 1.484 referências utilizando a estratégia de busca descrita. Destas, 07 foram incluídas na análise. Os estudos mostram que os pacientes tratados com KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) apresentam redução dos níveis de fenilalanina (FAL) no sangue de, no mínimo, 30%⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾. Em uma análise de 3 anos⁽⁴⁾, considerando um período máximo de exposição ao tratamento em estudo de 2,6 anos, as concentrações de FAL no sangue estavam consistentemente dentro da faixa-alvo na maioria dos pacientes, confirmando a sustentabilidade da resposta em indivíduos submetidos a tratamento em longo prazo com KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina). O medicamento, em conjunto com uma dieta que restringe a ingestão de fenilalanina e fórmulas proteicas isentas deste aminoácido, também é efetivo no aumento da tolerância à fenilalanina dietária, ao mesmo tempo em que mantém níveis estáveis e dentro das metas terapêuticas de fenilalanina na circulação⁽²⁾. Os principais eventos adversos relatados nos estudos que avaliaram a segurança de curto e de longo prazo são administráveis (dores de cabeça, vômitos, diarreia, pirexia e infecções do trato respiratório)⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾. Um estudo recente⁽⁵⁾ aponta melhora dos sintomas relacionados à falta de atenção e aos aspectos da função executiva em pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) tratados com KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina), indicando que esses sintomas são potencialmente reversíveis quando os níveis de FAL de sangue são reduzidos.

Assim, em pacientes que responderam a KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina), a terapia de longo prazo se mostra segura e eficaz na redução e estabilidade da fenilalanina no sangue, mantendo um bom controle metabólico – essencial para prevenção de danos neurológicos.

Custo-efetividade: De acordo com o modelo adaptado para todos os pacientes elegíveis, a utilização do KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) + fórmula metabólica quando comparada com a fórmula metabólica sozinha, resulta em 4.882,34 QALYs a um custo total de R\$942.821.859,42, e para dieta com restrição proteica sozinha resulta em 4.090,30 QALYs a um custo total de R\$ 47.001.953,59. Dessa forma, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI, ou ICER do inglês) resulta em R\$ R\$1.131.036,29/QALY ganho.

Impacto orçamentário:

O impacto orçamentário para o cenário base proposto é de R\$ 30.096.210,75, R\$ 31.109.167,98, R\$ 48.480.089,89, R\$ 61.743.490,68 e R\$ 70.035.568,94, para os anos

2021, 2022, 2023, 2024 e 2025, respectivamente, e totalizando R\$ 241.464.528,24 ao longo dos 5 anos. De acordo com as análises de sensibilidade apresentadas, o impacto orçamentário pode variar de R\$ 139.828.960,32 a R\$ 298.541.095,24 ao longo de 5 anos de tratamento.

Recomendações: de acordo com as orientações da diretriz metodológica para “Elaboração de Pareceres Técnico Científicos⁽⁸⁾”, faz-se aqui a solicitação para uma recomendação favorável à ampliação da indicação do **KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) para o tratamento da fenilcetonúria em pacientes a partir de 5 anos**, devido às limitações no controle da doença com tratamento nutricional isoladamente, a ausência de alternativa terapêutica no Sistema Único de Saúde (SUS).

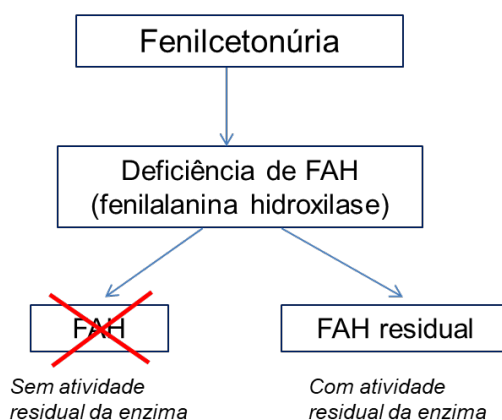
O PTC apresentado demonstra a eficácia e segurança do KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) a curto e a longo prazos, a redução da morbidade associada a esta enfermidade de difícil controle e, conseqüentemente, de suas graves conseqüências. A ampliação de uso do KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) irá trazer sinergia ao aprimoramento e integração às políticas públicas atualmente vigentes (teste de triagem neonatal, fornecimento de suporte médico multidisciplinar, orientação dietética, fórmula de proteína) e vai ao encontro da demanda social pelo melhor tratamento da população acometida por esta doença rara e debilitante.

1. Introdução

1.1. A doença

A fenilcetonúria (FNC) é uma doença genética rara de herança autossômica recessiva (erro inato do metabolismo), causada por mutações no gene localizado no cromossomo 12q23.2⁽⁹⁾, que leva à deficiência da enzima hepática fenilalanina hidroxilase (FAH), resultando em acúmulo de fenilalanina (FAL) no organismo¹ (figura 1).

Figura 1. Fenilcetonúria



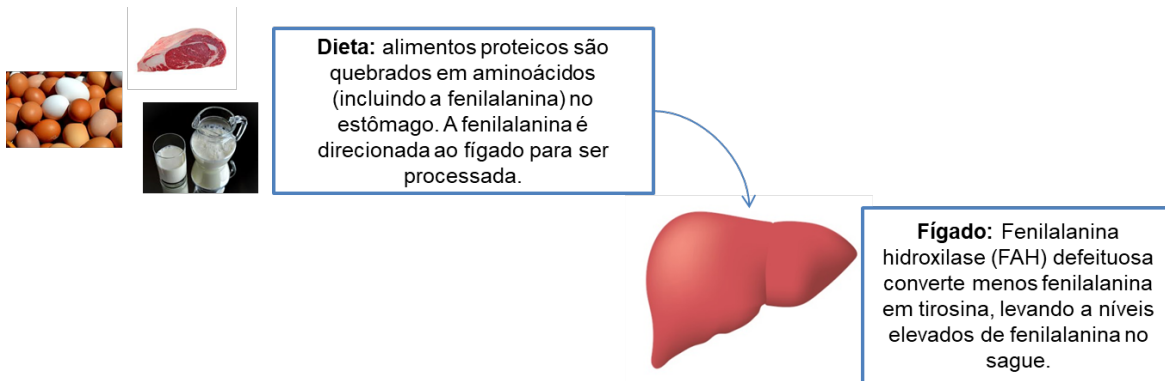
Fonte: elaboração própria.

A fenilalanina, por sua vez, é um aminoácido essencial encontrado em quase todos os alimentos proteicos. Este aminoácido é convertido em tirosina (Tyr) pelas células hepáticas na presença de fenilalanina hidroxilase (FAH) e do seu cofator (BH4² – tetraidrobiopterina - que é regenerado por redução da dihidrobiopterina, BH2)⁽¹⁰⁾. Uma ilustração deste mecanismo pode ser visualizada na Figura 2.

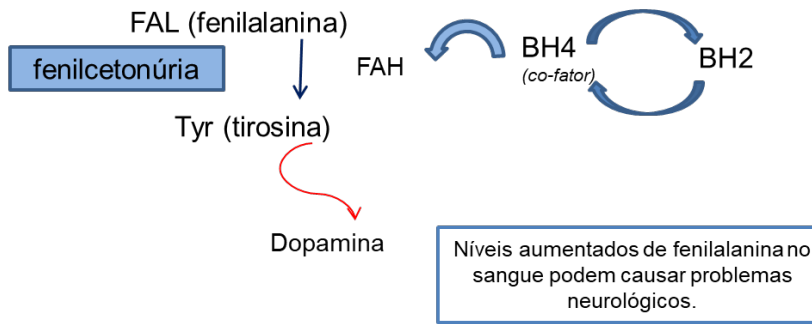
¹ Fenilcetonúria é considerada um termo geral para um amplo espectro de genótipos causadores de doenças: mais de 950 variantes genômicas da enzima fenilalanina hidroxilase (FAH) já foram identificadas. Estas variações podem causar uma série de efeitos - desde diminuições leves na atividade da enzima até inativação total da mesma⁽⁹²⁾.

² O cofator enzimático tetraidrobiopterina (BH4) é necessário para a atividade da fenilalanina hidroxilase (FAH), e defeitos no seu metabolismo são responsáveis por aproximadamente 2% dos casos de hiperfenilalaninemia não-fenilcetonúrica (HFA) - definida pelo valor sanguíneo de fenilalanina no sangue maior que 2 mg/dL⁽⁹⁾.

Figura 2. Ação do aminoácido fenilalanina e seu papel no mecanismo da fenilcetonúria.



Conversão de FAL em Tyr através da enzima FAH (com auxílio do cofator BH4)



Fonte: adaptado de PKU National Alliance⁽¹¹⁾.

Níveis elevados de fenilalanina são tóxicos para o desenvolvimento cerebral e cognitivo⁽¹²⁾, levando à principal manifestação clínica da fenilcetonúria, que é a ocorrência de danos neurológicos irreversíveis (deficiência intelectual, microcefalia, atraso na fala, convulsões, distúrbios do comportamento e irritabilidade). Adicionalmente, o acúmulo de fenilalanina na circulação causa manifestações cutâneas (hipopigmentação, eczemas, etc.) e odor desagradável na respiração, pele ou urina da criança.

1.2. Aspectos epidemiológicos

A Tabela 1 mostra que a incidência de fenilcetonúria por país varia de rara³ a ultrarrara, dependendo da diversidade genética da população. Na Turquia, por exemplo, a incidência é relativamente alta (um caso a cada 2.597 nascidos vivos), enquanto na Finlândia a

³ Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos.

incidência é relativamente menor (um caso a cada 200.000 nascidos vivos)⁽¹³⁾. A prevalência da fenilcetonúria em um determinado país depende da incidência, da expectativa de vida e taxa de natalidade local. A média de prevalência global é estimada em 1:10.000 recém-nascidos (RN)⁽¹⁴⁾.

No Brasil, com uma população atual de 208 milhões de habitantes⁽¹⁵⁾ e uma média de 2,95 milhões de nascidos vivos entre os anos de 2002 e 2015⁽¹⁶⁾, a prevalência, segundo Monteiro e colaboradores⁽¹⁷⁾, era de 1:24.780 nascidos vivos em 2012. Segundo Ministério da Saúde, 94 novos casos de FNC foram diagnosticados em 2016, o que corresponde a uma incidência de 1:30.402 RN, considerando que houve 2.857.800 nascimentos no Brasil naquele ano⁽⁹⁾.

Tabela 1. Incidência de fenilcetonúria em alguns países do mundo.

País	Frequência	Classe da doença
Brasil ⁽¹⁷⁾	1:24.780	Raro
Turquia ⁽¹³⁾	1:2.597	Raro
Escócia ⁽¹³⁾	1: 5.263	Raro
República Checa ⁽¹³⁾	1: 6.667	Raro
Croácia ⁽¹⁸⁾	1: 12.000 ⁴	Raro
França ⁽¹³⁾	1: 13.333	Raro
Reino Unido ⁽¹³⁾	1: 14.286	Raro
China ⁽¹³⁾	1: 16.667	Raro
América Latina ⁽¹⁹⁾	1: 20.996	Raro
Canadá ⁽¹³⁾	1: 22.222	Raro
Argentina ⁽²⁰⁾	1: 27.275	Raro
Japão ⁽¹³⁾	1: 125.000	Ultrarraro
Finlândia ⁽¹³⁾	1:200.000	Ultrarraro

A CONITEC⁽²¹⁾ apresentou uma estimativa de pacientes tratados no SUS através de uma busca nos registros do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) pela quantidade de pacientes registrados para o CID 10 E70.0 (Fenilcetonúria clássica) e CID 10 E70.1 (Outras hiperfenilalaninemias por deficiência de fenilalanina-hidroxilase) e que receberam o tratamento com fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina pelos códigos 06.04.06001-7 (Complemento alimentar para paciente fenilcetonúrico menor de 1 ano - fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina) e 06.04.06.002-5 (Complemento alimentar para paciente fenilcetonúrico maior de 1 ano - fórmula de aminoácidos isenta de

⁴ Incidência de fenilcetonúria clássica.

fenilalanina). Com isso, a CONITEC estimou que haveria 2.090, 2.150, 2.210, 2.269 e 2.329 pacientes em tratamento para os anos 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, respectivamente.

1.3. Aspectos clínicos e fisiopatológicos

O gene da fenilalanina hidroxilase ocupa um *locus* único com mais de 1.000 mutações identificadas que contribuem com numerosas combinações genotípicas que, conseqüentemente, proporcionam grande variedade de manifestações clínicas e diversidade da gravidade.⁽⁹⁾⁽²²⁾

Níveis variados e crescentes de fenilalanina podem ocorrer. Como exposto anteriormente, o excesso de fenilalanina é neurotóxico e leva a efeitos deletérios no desenvolvimento neuromotor e neurocognitivo. A deficiência intelectual é irreversível se a doença não for diagnosticada e tratada em idade precoce.⁽⁹⁾

As concentrações de fenilalanina no sangue são usadas para definir o controle metabólico da fenilcetonúria. Na doença, os níveis de fenilalanina estão aumentados enquanto os de tirosina são normais ou baixos. Os indivíduos com deficiência de fenilalanina hidroxilase apresentam níveis plasmáticos de fenilalanina persistentemente superiores a 2 mg/dL sem tratamento.⁽¹²⁾

Segundo o Manual Técnico de Triagem Neonatal Biológica do Ministério da Saúde⁽²³⁾, três formas de apresentação metabólica são reconhecidas e classificadas de acordo com o percentual de atividade enzimática encontrado: fenilcetonúria clássica, fenilcetonúria leve e hiperfenilalaninemia transitória ou permanente (Tabela 2).

Tabela 2. Formas de apresentação metabólica da fenilcetonúria⁽²³⁾

Formas de apresentação metabólicas	Atividade de fenilalanina hidroxilase (FAH)	Níveis plasmáticos de fenilalanina
Fenilcetonúria clássica	Praticamente inexistente (inferior a 1%)	Superiores a 20 mg/dL
Fenilcetonúria leve	1% a 3%	10 mg/dL – 20 mg/dL
Hiperfenilalaninemia transitória ou permanente	Superior a 3%	4 mg/dL – 10 mg/dL

Nas formas transitórias, os pacientes não necessitam de dieta isenta de fenilalanina, pois os níveis tendem a diminuir nos primeiros meses de vida (≤ 10 mg/dL) e os pacientes têm desenvolvimento psicomotor normal.⁽⁹⁾

O mecanismo fisiológico responsável pela deficiência intelectual nos pacientes com hiperfenilalaninemia ainda não é bem entendido, mas o excesso de fenilalanina por si só parece ser o agente tóxico responsável por essa condição. O excesso de fenilalanina interferiria no crescimento cerebral, no processo de mielinização, na síntese dos neurotransmissores e no desenvolvimento sináptico e dendrítico, através da inibição competitiva pelo transporte e a captação neuronal de outros aminoácidos através da barreira hematoencefálica, causando diminuição da concentração cerebral intracelular de tirosina e de 5-hidroxitriptofano, limitando a produção de serotonina e das catecolaminas dopamina, noradrenalina e adrenalina, além da melatonina.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

A variabilidade entre os fenilcetonúricos não depende apenas dos fatores genéticos. Fatores ambientais, estilo de vida, idade do início do tratamento e grau de aderência à restrições alimentares também contribuem para essas variações.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Os recém-nascidos com hiperfenilalaninemias são assintomáticos até passarem a receber alimentos que contenham fenilalanina (leite materno ou fórmulas infantis próprias para a idade).

O início da doença é insidioso, o recém-nascido que não é devidamente rastreado pela triagem neonatal terá manifestações clínicas da doença por volta do terceiro ou quarto mês de vida⁽²⁶⁾. Nessa época, a criança começa a apresentar atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, podendo demonstrar irritabilidade ou apatia, perda de interesse pelo que

a rodeia, convulsões, eczema crônico, hipopigmentação cutânea, cheiro característico da urina, da pele e dos cabelos (odor desagradável pela presença do ácido fenilacético) e padrão errático do sono⁽⁹⁾⁽¹⁷⁾⁽²⁶⁾.

1.3.1. Impacto neurológico

A deficiência intelectual é um dos principais sintomas da fenilcetonúria não tratada. O quociente de inteligência (QI), que mede a extensão desta deficiência, varia de leve a gravemente prejudicado. A hiperfenilalaninemia não tratada resulta em deficiência intelectual progressiva, múltiplos distúrbios e disfunções neuropsiquiátricas e neurocognitivas (como deficiências na função executiva⁵), causando uma série de sinais e sintomas neurológicos que variam de déficits funcionais leves à graves.

Dentre os pacientes com fenilcetonúria que são diagnosticados e tratados, uma variedade de condições neurocognitivas e psiquiátricas, incluindo déficits no funcionamento executivo e sintomas como ansiedade, depressão e fobias, podem se desenvolver; especialmente naqueles com baixa adesão ao tratamento preconizado (que deve ser norteadado pelo controle da fenilalanina no sangue).⁽²⁸⁾ O risco de desenvolvimento de sintomas neurocognitivos e psicológicos está relacionado à idade de início da terapia, níveis de FAL ao longo da vida e adesão ao tratamento.

Na década passada, ainda existiam dúvidas se adultos fenilcetonúricos não tratados poderiam se beneficiar de orientações de dieta para restrição do consumo de fenilalanina, sobretudo com o objetivo amenizar sintomas neurocognitivos e psicológicos.⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾ No entanto, as diretrizes mais recentes⁽³²⁾ são enfáticas no que diz respeito às orientações de dieta e controle de fenilalanina no sangue desta população. Adultos não tratados na infância devem controlar o nível de FAL no sangue, e evitar alimentos ricos em fenilalanina

O desenvolvimento destes sintomas torna cada vez mais difícil para um paciente com deficiência de FAH retornar ao controle metabólico, uma vez que a adesão ao tratamento exige tarefas como planejamento e organização que dependem de habilidades intactas de funcionamento executivo. Estudo recente de Palermo e colaboradores (que avaliou 37

⁵ Função executiva refere-se à capacidade humana de coordenar pensamentos complexos e ações para alcançar os objetivos desejados.

pacientes adultos fenilcetonúricos tratados precocemente comparando-os com 30 controles pareados por idade e escolaridade⁽³³⁾) mostrou que, mesmo em uma população precocemente tratada em concordância com as diretrizes atuais, 24% dos pacientes em tratamento tinham comprometimento cognitivo.

A diretriz europeia de diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria descreve, com base em evidências clínicas mais recentes⁽³⁴⁾, que adultos, mesmo se tratados precocemente (com tratamento continuado ou descontinuado), mostram impactos negativos significativos, em comparação com indivíduos saudáveis, no que diz respeito a função executiva, problemas de atenção, diminuição da memória verbal, nomeação expressiva e fluência verbal, humor e dificuldades sociais e emocionais.

Essa diretriz apresenta o consenso de um grupo de especialistas sobre as avaliações neurocognitivas, psiquiátricas e psicológicas de rotina para os pacientes fenilcetonúricos, resumidos na tabela abaixo (Tabela 3).

Tabela 3. Avaliações neurocognitivas, psiquiátricas e psicológicas de rotina para os pacientes fenilcetonúricos.

	Crianças (< 12 anos)	Adolescentes (12-18 anos)	Adultos (≥ 18 anos), excluindo FNC materna	FNC materna
Exame neurocognitivo	Teste neurocognitivo somente quando indicado	Teste aos 12 anos de idade. Os domínios propostos para testar os efeitos tóxicos da FAL são QI, percepção ou funcionamento visual-espacial, função executiva (dividido em controle inibitório, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva) e controle motor. Testes neurocognitivos extras, conforme indicado.	Teste aos 18 anos de idade. Os domínios propostos para testar os efeitos tóxicos da FAL são QI, percepção ou funcionamento visual-espacial, função executiva (dividido em controle inibitório, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva) e controle motor. Testes neurocognitivos extras, conforme indicado.	Não indicado
Avaliação de funções adaptativas (por exemplo, problemas comportamentais clinicamente relevantes)	Avaliação clínica anual ou discussão	Avaliação clínica anual ou discussão; triagem aos 12 anos	Avaliação clínica anual ou discussão; triagem aos 18 anos	Não indicado
Exame neurológico	Se ocorrer neurodegeneração	Se ocorrer neurodegeneração	Exame clínico anual	Não indicado
Investigações sobre o funcionamento psicossocial e bem-estar e a qualidade de vida relacionada à saúde	Avaliação clínica anual ou discussão; uma vez na infância: questionário de qualidade de vida específico da FNC	Avaliação clínica anual ou discussão; uma vez na adolescência: questionário de qualidade de vida específico da FNC	Avaliação clínica anual ou discussão; uma vez durante a vida adulta questionário de qualidade de vida específico da FNC	Pode ser necessário apoio adicional para mulheres inférteis
Exame psiquiátrico	No início dos sintomas psiquiátricos	No início dos sintomas psiquiátricos	No início dos sintomas psiquiátricos	Não indicado

Estudos mais recentes reforçam estes apontamentos.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾ Bilder e colaboradores⁽³⁴⁾ avaliaram a variedade de manifestações neuropsiquiátricas e cognitivas associadas à FNC, e mostraram que as taxas de depressão e de ansiedade foram significativamente maiores

entre adultos com FNC do que na população em geral. As taxas gerais de prevalência pontual de depressão foram de 18% na população com FNC, subdivididas em 12% no grupo tratado precocemente, contra 35% no tratado tardiamente. As taxas de transtornos de ansiedade foram de 22% na população com FNC, subdivididas em 8% no grupo tratado precocemente, contra 49% no tratado tardiamente (Tabela 4).

Tabela 4. Complicações neuropsiquiátricas e déficits de função executiva em pacientes com FNC (Bilder et al., 2016).

	NÚMERO DE ESTUDOS	NÚMERO DE PACIENTES COM FNC	PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS (IC 95%)
SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS			
<i>Inatenção</i>			
Geral	5	805	49% (26% - 73%)
FNC tratada precocemente	2	586	20% (17% - 23%)
FNC não tratada ou tratada tardiamente	3	219	68% (54% - 81%)
<i>Hiperatividade</i>			
Geral	8	945	20% (14% - 28%)
FNC tratada precocemente	6	745	16% (12% - 22%)
FNC não tratada ou tratada tardiamente	2	200	34% (20% - 51%)
<i>Ansiedade</i>			
Geral	8	889	22% (11% - 36%)
FNC tratada precocemente	5	670	8% (6% - 11%)
FNC não tratada ou tratada tardiamente	3	219	49% (26% - 72%)
<i>Depressão</i>			
Geral	8	889	18% (8% - 31%)
FNC tratada precocemente	6	689	12% (5% - 22%)
FNC não tratada ou tratada tardiamente	2	200	35% (16% - 58%)
SINTOMAS NEUROLÓGICOS			
<i>Epilepsia / Convulsões</i>			
Geral	14	1028	10% (5% - 17%)
FNC tratada precocemente	7	745	3% (1% - 5%)
FNC não tratada ou tratada tardiamente	7	283	21% (17% - 26%)
<i>Tremores</i>			
Geral	14	1028	29% (16% - 44%)
FNC tratada precocemente	7	745	18% (9% - 29%)
FNC não tratada ou tratada tardiamente	7	283	40% (17% - 65%)
DÉFICITS DE FUNÇÃO EXECUTIVA			
<i>FNC tratada precocemente</i>			<i>Mean difference (IC 95%; p valor)</i>
Memória de trabalho	5	112	0,08 (-0,45 a 0,61; p = 0,77)
Atenção	11	252	0,74 (0,55 – 0,93; p<0,0001)
Flexibilidade cognitiva	7	157	0,43 (0,12 – 0,74; p=0,006)
Controle inibitório	6	119	0,41 (0,005 – 0,81; p=0,047).

A importância do tratamento precoce na profilaxia de danos neurológicos também é notória em estudos brasileiros. Neto e colaboradores⁽³⁷⁾ avaliaram problemas emocionais e

comportamentais em crianças e adolescentes tratados precocemente com FNC por meio de um instrumento⁶, validado para o Brasil, intitulado “*Child Behavior Checklist CBCL / 6–18*”, que é respondido pelos pais. O estudo incluiu 36 pacientes brasileiros fenilcetonúricos. Os escores médios de problemas internalizantes, externalizantes e totais, escalas de síndrome e escalas orientadas para o DSM-IV dos fenilcetonúricos foram comparados com o grupo controle.

Os resultados mostraram que não houve diferenças significativas entre fenilcetonúricos e controles para quase todas as escalas CBCL / 6-18, com exceção da *Attention Problem Scale – CBCL-APS*: a média dos escores CBCL-APS (\pm desvio padrão) dos pacientes fenilcetonúricos ($7,86 \pm 5,33$) foi consideravelmente superior à média dos controles ($6,07 \pm 4,37$; $p=0,016$). A diferença entre a média dos escores da escala DSM-IV / TDAH dos fenilcetonúricos ($6,72 \pm 4,07$) e controles ($5,73 \pm 3,56$) também não foi significativa ($p=0,102$). No entanto, a não adesão ao tratamento e a deficiência intelectual tiveram um impacto negativo nos escores das escalas citadas acima.

Desta forma, notou-se uma prevalência significativa de problemas de atenção e hiperatividade em pacientes não aderentes ao tratamento, e grande número de pacientes fenilcetonúricos com baixo desempenho intelectual, reforçando que pacientes com FNC tratados tardiamente, não aderentes ou sem tratamento, podem ter déficits neuropsicológicos, particularmente na função executiva. Eles também podem demonstrar taxas elevadas de doenças neuropsiquiátricas, cada vez mais reconhecidas, o que contribui para prejuízos significativos no funcionamento psicossocial e a qualidade de vida.

1.3.2. Fenilcetonúria materna

A síndrome da fenilcetonúria materna se refere aos efeitos teratogênicos da elevação da fenilalanina no sangue materno durante a gravidez⁽³⁸⁾. Essa toxicidade pode causar danos

⁶ Os 113 itens com afirmações sobre comportamentos que podem estar presentes ou ausentes na vida da criança ou adolescente estão agrupados em 8 síndromes que constituem o perfil comportamental: ansioso / deprimido, retraído / deprimido, queixas somáticas, problemas sociais, problemas de pensamento, problemas de atenção, comportamento de “quebra de regras” e comportamento agressivo. Da mesma forma, as respostas aos itens são convertidas em 6 escalas, com base nos critérios diagnósticos da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV): problemas afetivos, problemas de ansiedade, problemas somáticos, problemas de déficit de atenção / hiperatividade, problemas desafiadores de oposição e problemas de conduta.

cerebrais graves e irreversíveis, malformações, déficits cognitivos e outros defeitos congênitos graves ao feto, dependendo da concentração materna de fenilalanina e do estágio de crescimento fetal e desenvolvimento⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾. Alguns dos sinais da fenilcetonúria materna podem ser evidentes ao nascimento, como a microcefalia grave, mas outros sinais são observados apenas ao longo do crescimento e desenvolvimento individual. Os sintomas mais evidentes são: doença cardíaca congênita, baixo peso ao nascer, atraso no desenvolvimento mental, microcefalia, malformações, anormalidades craniofaciais, retardo do crescimento intrauterino e epilepsia⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾.

Considerando a criticidade de se manter os níveis de FAL durante a gestação, KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) foi incorporado ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS, especificamente para pacientes respondedoras, do sexo feminino, em idade fértil e em planejamento de gestação, ou em pacientes gestantes com fenilalanina não controlada, durante a gestão (código de procedimento SIGTAP 06.04.63.006-9).

De acordo com o PCDT, “poderão fazer uso do dicloridrato de sapropterina todos os indivíduos do sexo feminino com diagnóstico de FNC clássica, FNC leve ou com HFA não FNC, desde que em período periconcepcional (definido como os três primeiros meses que antecedem as primeiras tentativas de concepção) ou durante a gestação (independentemente da idade gestacional de início, haja vista a possibilidade de gestação não planejada), e que tenham sido consideradas responsivas de acordo com teste de responsividade preconizado por este protocolo (item 8.3.1). O teste de responsividade pode ser realizado em todas as pacientes com FNC clássica ou FNC leve, assim como em indivíduos do sexo feminino com hiperfenilalaninemia não-FNC, a partir da menarca, e que não estejam em período periconcepcional ou gestando”.⁽⁹⁾

1.3.3. Patologias ósseas

Existe uma alta prevalência de osteopenia e osteoporose em indivíduos com fenilcetonúria que podem estar relacionados à alimentação restritiva, níveis elevados de fenilalanina ou algum outro processo da doença que afete o metabolismo ósseo⁽⁴²⁾. A massa óssea máxima é reduzida em indivíduos com a doença⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾, mas não está claro se isso pode ser devido a deficiências dietéticas de longa data em relação às proteínas naturais, cálcio, vitamina D, ou um defeito primário na remodelação óssea inerente à própria doença. Ainda assim, a diminuição da densidade mineral óssea tem sido associada à má adesão a uma alimentação restrita em fenilalanina⁽⁴²⁾.

1.3.4. Qualidade de vida

O menor convívio social durante a infância, aliada a melhor assistência dos pais, garantem, geralmente, boa aderência às restrições alimentares de ingestão de fenilalanina e a conformidade geral com o cuidado de saúde⁽⁴⁶⁾. No entanto, à medida que as crianças crescem, vários fatores dificultam o cumprimento dietético satisfatório como: dificuldade de adesão ao regime alimentar, fatores psicossociais e emocionais, questões relacionadas à coesão familiar, compromisso dos pais com a manutenção da alimentação restrita, conhecimento da doença, e a falta de reembolso de suplementos alimentares em alguns sistemas de saúde⁽⁴⁷⁾. Muitos adultos interrompem a orientação nutricional para restrição de consumo de FAL ou se recusam a retornar a ela⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾. A falta de cobertura do sistema de saúde para alimentos isentos de FAL, o conhecimento insuficiente da doença e o *status* socioeconômico também influenciam a não aderência às orientações nutricionais.⁽⁴⁸⁾

A restrição da ingestão de alimentos proteicos ricos em fenilalanina é um aspecto que afeta negativamente a qualidade de vida do paciente com fenilcetonúria. Além da restrição alimentar em si, coexistem disfunções neuropsiquiátricas, neurocognitivas, relações sociais precárias, desempenho profissional insatisfatório e a própria natureza crônica da doença.

Diversos países realizaram estudos de qualidade de vida relacionada à saúde com pacientes fenilcetonúricos para tentar quantificar o impacto da doença na qualidade de vida⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾. Os autores destes estudos encontraram algumas limitações para mensurar este desfecho:

- Muitos pacientes afetados pela doença não são capazes de relatar sua própria qualidade de vida devido aos seus sintomas neuropsiquiátricos e neurocognitivos;⁽⁵⁴⁾
- A heterogeneidade dos sintomas da doença devido às diferentes manifestações metabólicas;⁽⁴⁹⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵⁴⁾
- Os estudos têm amostras invariavelmente pequenas, pois se trata de uma doença rara⁽⁵¹⁾⁽⁵³⁾.
- Os instrumentos para medir a qualidade de vida utilizados na maior parte dos estudos não são padronizados e/ou específicos para a fenilcetonúria;⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾

1.4. Profilaxia e tratamentos recomendados

No Brasil, atualmente o diagnóstico da fenilcetonúria é feito precocemente através do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)⁽⁵⁶⁾ - a triagem é realizada por meio da dosagem quantitativa da fenilalanina sanguínea, obtida de amostras de sangue colhidas em papel filtro. Para que o aumento do aminoácido possa ser detectado, é fundamental que a criança faça ingestão proteica; portanto é recomendado que a coleta seja feita após 48 horas do nascimento do bebê.

Atualmente o tratamento da doença⁽⁹⁾ tem como base uma orientação nutricional para o paciente realizar uma dieta restrita em fenilalanina, e também o uso de fórmula metabólica rica em aminoácidos (isenta de fenilalanina). A alimentação restrita em fenilalanina é eficaz na redução dos níveis sanguíneos de fenilalanina e na melhora do QI e do prognóstico neuropsicológico dos pacientes com FNC. Considerando as evidências atuais, é recomendada a manutenção do tratamento nutricional para toda a vida.

O tratamento nutricional deve ser sempre acompanhado de monitoramento rigoroso dos níveis séricos da fenilalanina. Os maiores benefícios do manejo dietético ocorrem com o início precoce do tratamento, ainda no primeiro mês de vida. No entanto, conforme citado anteriormente, o controle por toda a vida dos níveis da fenilalanina sérica é recomendado para melhores desfechos neurológicos na vida adulta. Os efeitos deletérios do excesso de fenilalanina sobre o sistema nervoso central ocorridos nos primeiros anos de vida são irreversíveis; no entanto, certos efeitos tóxicos sobre distúrbios comportamentais parecem ser reversíveis, como a melhora da agitação e da agressividade.

No entanto, este tratamento pode apresentar aspectos negativos que impossibilitam a adesão adequada, tais como: fórmulas dietéticas apresentarem sabor e odor desagradáveis, desencadeamento de deficiências nutricionais devido ao baixo consumo de proteínas, carga psicossocial substancial, redução associada na qualidade de vida e risco de desenvolvimento de problemas neurológicos.

A diretriz americana⁽²⁸⁾ de diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria está em consonância com o PCDT atual: recomenda que os pacientes sejam mantidos em controle metabólico à medida que avançam na idade adulta, com especial atenção ao tratamento

individualizado, pois o espectro clínico da deficiência de FAH é amplo e as necessidades dos pacientes variam consideravelmente ao longo da vida.

Atualmente, o dicloridrato de sapropterina é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apenas para pacientes mulheres que sejam responsivas ao medicamento e que estejam em período periconcepcional ou gestando.

De acordo com a última atualização do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para Fenilcetonúria do Ministério da Saúde⁽⁹⁾, poderão fazer uso do dicloridrato de sapropterina todos os indivíduos do sexo feminino com diagnóstico de FNC (clássica ou leve) ou hiperfenilalaninemia não-FNC, desde que em período periconcepcional (definido como os três primeiros meses que antecedem as primeiras tentativas de concepção) ou durante a gestação (independentemente da idade gestacional de início, haja vista a possibilidade de gestação não planejada), e que tenham sido consideradas responsivas de acordo com teste de responsividade preconizado⁷.

Hoje, no Brasil, o tratamento da fenilcetonúria é realizado dentro de uma rede de serviços especializados em triagem neonatal, denominado Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN)⁸.

Uma vez identificado o paciente e confirmado o diagnóstico da Fenilcetonúria, ele será imediatamente encaminhado ao Ambulatório Especializado do SRTN. Neste serviço é feita a completa avaliação inicial do paciente por uma equipe multidisciplinar, com fornecimento das recomendações a respeito da possibilidade de recorrência genética aos pais (aconselhamento genético), assim como orientações sobre evolução e tratamento da doença, sendo que o seguimento clínico e terapêutico global dos pacientes será sempre realizado por esta equipe.⁽⁵⁶⁾

⁷ O teste de responsividade pode ser realizado em todas as pacientes com FCN (clássica ou leve) ou hiperfenilalaninemia não-FCN, a partir da menarca e, preferencialmente, em período não-gestacional.

⁸ Os serviços de referência foram criados no ano de 2001, em cumprimento à Portaria 822 do Ministério da Saúde (de 06 de Junho de 2001) que instituiu o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN)⁽⁹³⁾. O Programa contou com diferentes fases de atualização: fase 1 (doenças triadas: fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito), fase 2 (doenças triadas: inclusão das Hemoglobinopatias), fase 3 (doenças triadas: inclusão da Fibrose Cística, e fase 4 (doenças triadas: incluídas Hiperplasia Adrenal Congênita e Deficiência da Biotinidase).

A equipe multidisciplinar mínima do SRTN é simples, e conta com uma pequena variação de acordo com a patologia a ser acompanhada. Na fenilcetonúria (Tabela 5) é composta, no mínimo, de médico pediatra, nutricionista, psicólogo e assistente social.⁽⁵⁶⁾

Tabela 5. Serviços de Referência de Triagem Neonatal (atualizados até 2013⁽⁵⁷⁾).

UF	Serviço de referência	Natureza
AC	Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal	Empresa Privada
AL	Maternidade Escola Santa Mônica / Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas	Universidade Estadual
AM	Maternidade Balbinha Mestrinho	Hospital Estadual
AP	Maternidade e Hospital da Mulher Mãe Luzia	Hospital Estadual
BA	APAE de Salvador	APAE
CE	Hospital Infantil Albert Sabin	Hospital Estadual
DF	Hospital da Criança de Brasília José de Alencar	Hospital Filantrópico
ES	APAE de Vitória	APAE
MA	APAE de São Luiz	APAE
GO	APAE de Anápolis	APAE
MG	Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico / Universidade Federal de Minas Gerais	Universidade Federal
MS	APAE de Campo Grande	APAE
MT	Hospital Universitário Júlio Muller / Universidade Federal do Mato Grosso	Universidade Federal
PA	Centro de Saúde Escola do Marco / Universidade Estadual do Pará	Universidade Estadual
PB	Complexo de Pediatria Arlinda Marques / Secretaria Estadual de Saúde	Hospital Estadual
PE	Hospital Barão de Lucena	Hospital Estadual
PI	Hospital Infantil Lucídio Portela	Hospital Estadual
PR	Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcionante	Filantrópico
RJ	Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione / Fundação Francisco Arduino	Hospital Estadual
RN	Hospital Central Coronel Pedro Germano	Hospital Estadual
RO	Núcleo de Atendimento em Triagem Neonatal	Empresa Privada
RR	Hospital Criança Santo Antônio	Hospital Municipal
RS	Hospital Materno Infantil Presidente Vargas	Hospital Municipal
SC	Hospital Infantil Joana de Gusmão	Hospital Estadual
SE	Hospital Universitário da Universidade Federal do Sergipe	Universidade Federal
SP	USP Ribeirão Preto	Universidade Estadual
SP	Centro Integrado de Pesquisas Onco-hematológicas na Infância / Universidade Estadual de Campinas	Universidade Estadual
SP	APAE de São Paulo	APAE
SP	Hospital Santa Marcelina	Hospital Filantrópico
TO	APAE de Araguaína	APAE

1.5. Descrição da tecnologia

KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) é uma versão sintética da 6R-BH4 de ocorrência natural, um cofator das hidroxilases para a fenilalanina, tirosina e triptofano.⁽⁵⁸⁾ A FDA (Food and Drug Administration) concedeu autorização de comercialização do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) nos Estados Unidos para o tratamento de hiperfenilalaninemia devido à fenilcetonúria em 2007⁽⁵⁹⁾, seguido pela Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency) em dezembro de 2008⁽⁶⁰⁾. Kuvan foi registrado no Brasil pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em janeiro de 2011, sob a titularidade da empresa Merck S.A. A Transferência de Titularidade para a empresa Collect Importação e Comércio Ltda. ocorreu em março de 2017. Atualmente, a solicitação de Transferência de Titularidade para a empresa BioMarin Brasil aguarda análise pela ANVISA.

1.5.1. Indicação aprovada

KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes adultos e pediátricos a partir de um mês de idade com fenilcetonúria (FNC), que se mostraram responsivos a este tratamento.⁽⁵⁸⁾

KUVAN® também é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 4 anos de idade com deficiência de tetrahydrobiopterina (BH4), que se mostraram responsivos a este tratamento.⁽⁵⁸⁾

1.5.2. Apresentação farmacêutica

Forma farmacêutica: COMPRIMIDOS SOLÚVEIS

Via de administração: USO ORAL

Apresentações comercializadas: frasco contendo 30 comprimidos de 100 mg ou frasco contendo 120 comprimidos de 100 mg.

1.5.3. Composição

Princípio ativo: dicloridrato de sapropterina - 100 mg (equivalente a 76,8 mg de sapropterina base).

Excipientes: ácido ascórbico, crospovidona, D-manitol, estearil fumarato de sódio, fosfato de cálcio dibásico, riboflavina.⁽⁵⁸⁾

1.5.4. Mecanismo de ação

A hiperfenilalaninemia (HPA) é diagnosticada como uma elevação anormal nos níveis séricos de fenilalanina, sendo geralmente causada por mutações autossômicas recessivas nos genes que codificam a enzima fenilalanina hidroxilase (no caso da fenilcetonúria, FNC) ou as enzimas envolvidas na biossíntese ou regeneração da 6R-tetrahidrobiopterina (6R-BH4) (no caso da deficiência de BH4). A deficiência de BH4 é um grupo de doenças causadas por mutações ou deleções dos genes que codificam uma das cinco enzimas envolvidas na biossíntese ou reciclagem de BH4. Em ambos os casos, a fenilalanina não pode ser transformada de modo eficiente no aminoácido tirosina, causando aumento dos níveis de fenilalanina no sangue.⁽⁵⁸⁾

A sapropterina é uma versão sintética da 6R-BH4 de ocorrência natural, um cofator das hidroxilases para a fenilalanina, tirosina e triptofano.⁽⁵⁸⁾

A justificativa para administração de KUVAN® em pacientes que apresentam FNC responsiva a BH4 é potencializar a atividade da fenilalanina hidroxilase defeituosa e assim aumentar ou restaurar o metabolismo oxidante de fenilalanina suficiente para reduzir ou manter os níveis séricos de fenilalanina, prevenir ou reduzir o acúmulo adicional de fenilalanina e aumentar a tolerância ao consumo dietético de fenilalanina. A justificativa para a administração de KUVAN® em pacientes que apresentam deficiência de BH4 é repor os níveis deficientes de BH4, restaurando assim a atividade da fenilalanina hidroxilase.⁽⁵⁸⁾

1.5.5. Determinação da resposta

É de primordial importância que se inicie o tratamento com KUVAN® o mais cedo possível, de forma a evitar o aparecimento de manifestações clínicas de distúrbios neurológicos não reversíveis, em pacientes pediátricos e deficiências cognitivas e distúrbios psiquiátricos em adultos, devido à elevação continuada de fenilalanina no sangue.⁽⁵⁸⁾

A resposta ao KUVAN® é determinada por uma diminuição da fenilalanina plasmática após o tratamento com KUVAN®. Os níveis plasmáticos de fenilalanina devem ser avaliados

antes de iniciar o KUVAN® e após uma semana de administração com KUVAN®, na dose inicial recomendada. Se for observada uma redução insatisfatória dos níveis de fenilalanina no sangue, a dose de KUVAN® pode ser aumentada, semanalmente, até um máximo de 20 mg/kg/dia, com uma monitorização semanal continuada dos níveis de fenilalanina no sangue ao longo do período de um mês. A fenilalanina na alimentação deve ser mantida num nível constante durante este período.⁽⁵⁸⁾

Uma resposta satisfatória é definida como uma redução $\geq 30\%$ nos níveis de fenilalanina no sangue ou como a obtenção dos objetivos terapêuticos de fenilalanina no sangue, definidos pelo médico para cada paciente, individualmente. Os pacientes que não consigam atingir este nível de resposta durante o período descrito de um mês de testes, devem ser considerados como sem resposta e não devem receber tratamento com KUVAN®. Assim que tenha sido estabelecida uma resposta ao KUVAN®, a dose pode ser ajustada dentro do intervalo de 5 a 20 mg/kg/dia em pacientes a partir de 4 anos de idade ou entre 10 e 20 mg/kg/dia em pacientes com menos de 4 anos de idade, de acordo com a resposta à terapêutica.⁽⁵⁸⁾

Recomenda-se que os níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue sejam determinados uma ou duas semanas após cada ajuste posológico e monitorizados com frequência posteriormente. Os pacientes em tratamento com KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) devem manter uma alimentação restrita em fenilalanina e serem regularmente submetidos a uma avaliação clínica (níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, aporte nutricional e desenvolvimento psicomotor).⁽⁵⁸⁾

1.5.6. Contraindicações

Hipersensibilidade grave à sapropterina ou a qualquer dos excipientes.⁽⁵⁸⁾

1.5.7. Posologia e modo de usar

O tratamento com KUVAN® deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de fenilcetonúria e deficiência de BH4.

Durante o tratamento, é necessária monitorização ativa da fenilalanina ingerida na alimentação e da ingestão total de proteínas, para garantir o controle adequado dos níveis de fenilalanina no sangue e o equilíbrio nutricional.

Como a hiperfenilalaninemia decorrente de FNC ou deficiência de BH4 é uma condição crônica, caso seja demonstrada resposta ao tratamento, o medicamento destina-se à utilização de longo prazo. No entanto, existe informação limitada no que se refere ao uso crônico de KUVAN[®].⁽⁵⁸⁾

Posologia

KUVAN[®] está disponível em comprimidos de 100 mg. A dose diária, calculada com base no peso corporal, deve ser arredondada para o valor mais próximo de 100. Por exemplo, uma dose calculada de 401 a 450 mg deve ser arredondada para 400 mg, correspondendo 4 comprimidos em cada dose. Uma dose calculada de 451 mg a 499 mg deve ser arredondada para 500 mg, correspondendo a 5 comprimidos.⁽⁵⁸⁾

Fenilcetonúria (FNC)

A dose inicial de KUVAN[®] em pacientes adultos e pediátricos a partir de um mês de idade com FNC é de 10 mg/kg de peso corporal, numa dose única diária. A dose deve ser ajustada, geralmente, entre 5 e 20 mg/kg/dia em pacientes a partir de 4 anos de idade ou entre 10 e 20 mg/kg/dia em pacientes com menos de 4 anos de idade, para atingir e manter os níveis adequados de fenilalanina no sangue, tal como definido pelo médico ⁽⁵⁸⁾

Deficiência de BH4

A dose inicial de KUVAN[®] em pacientes adultos e pediátricos a partir de 4 anos de idade com deficiência de BH4 é de 2 a 5 mg/kg de peso corporal, numa dose total diária. As doses podem ser ajustadas até um total de 20 mg/kg/dia.⁽⁵⁸⁾

Modo de usar

O KUVAN® deve ser administrado juntamente com uma refeição para aumentar a absorção.

Para pacientes com FNC, o KUVAN® deve ser administrado como dose única diária no mesmo horário, de preferência pela manhã.

Para pacientes com deficiência de BH4, divida a dose diária total em 2 ou 3 administrações, distribuídas ao longo do dia.

Os pacientes devem ser orientados a não ingerir o dessecante que se encontra no interior do frasco.

O número prescrito de comprimidos deve ser colocado num copo de água e agitado até a dissolução. A dissolução pode demorar alguns minutos. Os comprimidos podem ser triturados para dissolução mais rápida. A solução poderá conter pequenas partículas, as quais não afetam a eficácia do medicamento. A solução deve ser ingerida em até 15 a 20 minutos.

Adultos e crianças acima de 20 kg de peso corporal

O número prescrito de comprimidos deve ser colocado num copo com 120 a 240 mL de água e agitado até dissolução.

Crianças até 20 kg de peso corporal

O número adequado de comprimidos de 100 mg deve ser dissolvido num volume de água representado nas Tabelas 6 e 7 com base na dose diária total prescrita. Um dispositivo de medição preciso (por exemplo, copo-medida ou seringa de dosagem oral) com graduações adequadas deve ser usado para medir a quantidade correta de água para a dissolução do KUVAN®.

Os dispositivos de medição necessários para a administração em crianças com peso corporal de até 20 kg (ou seja, copo-medida com graduações de 20, 40, 60, 80 mL; seringas para uso oral de 10 mL e 20 mL com graduação em divisões de 1 mL) não estão incluídos na embalagem de KUVAN®. Esses dispositivos são fornecidos aos centros de referência em tratamento de fenilcetonúria para serem fornecidos aos cuidadores dos pacientes.

Se apenas uma porção dessa solução precisar ser administrada, uma seringa de dosagem oral deve ser usada para retirar o volume de solução a ser administrada. A solução pode ser transferida para outro copo para a administração do medicamento. Para bebês pequenos que não conseguem beber de um copo, a solução correspondente à dose diária prescrita pode ser administrada diretamente na boca através da seringa de dosagem oral. Uma seringa de dosagem oral de 10 mL deve ser utilizada para administração de volumes ≤ 10 mL e uma seringa de dosagem oral de 20 mL deve ser usada para administração de volumes > 10 mL.

Tabela 6. Tabela de dosagem de 10 mg/kg por dia para crianças com peso até 20 kg

Peso (Kg)	Dose total (mg/dia)	Número de comprimidos a serem dissolvidos	Volume de dissolução (mL)	Volume de solução a ser administrado (mL)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Reflete o volume para a dose diária total.

Descarte a solução de comprimidos não utilizada dentro de 20 minutos

Tabela 7. Tabela de dosagem de 20 mg/kg por dia para crianças com peso até 20 kg

Peso (Kg)	Dose total (mg/dia)	Número de comprimidos a serem dissolvidos	Volume de dissolução (mL)	Volume de solução a ser administrado (mL)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

*Reflete o volume para a dose diária total.

Descarte a solução de comprimidos não utilizada dentro de 20 minutos.

2. Parecer técnico científico

2.1. Contexto

2.1.1. Objetivo

Localizar evidências sobre a eficácia e segurança do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) para o tratamento de fenilcetonúria, segundo a pergunta de pesquisa a seguir, baseada no acrônimo PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design*):

P - Pacientes com fenilcetonúria a partir de 5 anos

I - KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)

C - Aberto

O - Aberto

S - Estudos randomizados controlados, revisões sistemáticas e metanálises. Estudos observacionais foram utilizados adicionalmente para avaliar a segurança.

Pergunta clínica: KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) é eficaz e seguro para tratar fenilcetonúria (FNC) a partir de 5 anos?

2.1.2. Motivação para a elaboração do PTC

A motivação é a ampliação da indicação do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) para o tratamento de pacientes com fenilcetonúria a partir de cinco anos no Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2. Bases de dados consultadas com a estratégia de busca

Foi realizada busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane, em 26 de novembro de 2019, utilizando as palavras-chave e os filtros apresentados na tabela 8.

Tabela 8. Estratégia de busca.

Base	Estratégia	Resultado
Medline (Pubmed)	((("sapropterin"[Supplementary Concept] OR "sapropterin"[All Fields] OR "Kuvan"[All Fields]) OR ("sapropterin"[Supplementary Concept] OR "sapropterin"[All Fields] OR "tetrahydrobiopterin"[All Fields]) OR ("sapropterin"[Supplementary Concept] OR "sapropterin"[All Fields])) AND ("phenylketonurias"[MeSH Terms] OR "phenylketonurias"[All Fields] OR "phenylketonuria"[All Fields])) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "drug therapy"[Subheading] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields] OR ("meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR ("meta-analysis"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "meta-analysis as topic"[All Fields] OR "metaanalysis"[All Fields]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields])))	341
EMBASE	(sapropterin OR Kuvan OR tetrahydrobiopterin) AND (phenylketonurias OR phenylketonuria) AND ('clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de)	938
Lilacs	(sapropterin OR Kuvan OR tetrahydrobiopterin) AND (phenylketonurias OR phenylketonuria)	167
Cochrane	(sapropterin OR Kuvan OR tetrahydrobiopterin) AND (phenylketonurias OR phenylketonuria)	38
TOTAL	1.484	

2.3. Seleção dos estudos

Os critérios de inclusão foram: estudos clínicos randomizados fase III, observacionais prospectivos e/ou retrospectivos de longo prazo e revisões sistemáticas (com ou sem metanálise) que avaliassem a eficácia e segurança do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) no tratamento da fenilcetonúria. Selecionou-se apenas estudos em português, inglês ou espanhol. Não foram incluídas cartas, editoriais, revisões narrativas, estudos em animais e estudos com pacientes menores de 4 anos.

Os desfechos clínicos priorizados na análise enquadraram:

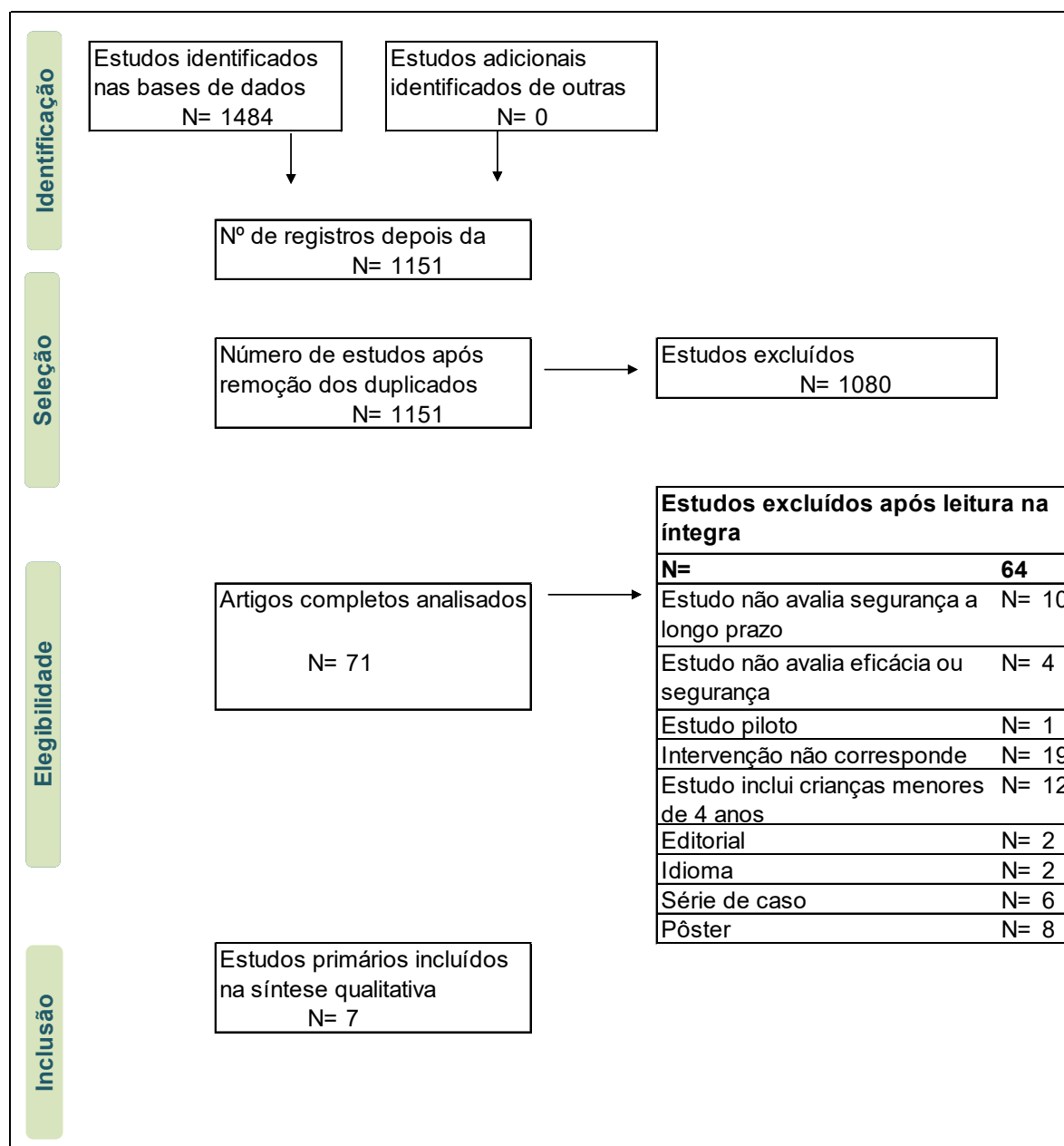
- Alteração na concentração de fenilalanina no sangue (em $\mu\text{mol/L}$)
- Alteração da tolerância à fenilalanina na alimentação (em mg/dia)
- Melhora dos sintomas neurológicos
- Qualidade de vida (QoL)
- Incidência de eventos adversos.

Aplicou-se um questionário de avaliação de qualidade dos estudos para mensurar de forma padronizada as informações contidas nos estudos selecionados. Utilizou-se a ferramenta SIGN⁽⁶¹⁾ para a avaliação dos estudos randomizados controlados, conforme recomendação do Ministério da Saúde - Diretriz Metodológica para elaboração de Pareceres Técnico Científicos⁽⁸⁾. Os estudos de coorte foram avaliados de acordo com a escala *Newcastle-Ottawa*⁽⁶²⁾, e as revisões sistemáticas pela ferramenta AMSTAR. Posteriormente, a qualidade da evidência para cada desfecho priorizado na análise foi ponderada através da aplicação da ferramenta GRADE⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾.

2.4. Caracterização dos estudos selecionados

Foram obtidas 1.484 referências utilizando-se as estratégias de busca descritas. Com a retirada das duplicatas, foram analisados título e resumo de 1.151 referências e, posteriormente, o texto completo de 71 referências (Figura 3). Destas, 7 publicações foram incluídas na análise e os estudos incluídos serão descritos nas próximas seções.

Figura 3. Fluxograma PRISMA



2.5. Avaliação crítica dos estudos selecionados

Foram incluídas sete referências: três estudos randomizados controlados fase III (PKU-003⁽¹⁾, PKU-006⁽²⁾ e PKU-016⁽⁵⁾), uma análise da extensão do estudo PKU-003⁽⁶⁾, uma análise da extensão do estudo PKU-006⁽⁴⁾, uma revisão sistemática⁽³⁾, e um estudo observacional⁽⁷⁾.

Os estudos randomizados foram avaliados pela ferramenta SIGN⁽⁶¹⁾ e demonstraram boa qualidade metodológica (Tabela 9).

Tabela 9. Avaliação da qualidade pela ferramenta SIGN⁽⁶¹⁾.

Questões	Estudo fase III PKU-003⁽¹⁾ Levy et al., 2007	Estudo fase III PKU-006⁽²⁾ Trefz et al., 2009	Estudo fase III PKU-016⁽⁵⁾ Burton et al., 2015
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Bem coberto	(X) Bem coberto	(X) Bem coberto
	() Adequadamente abordado	() Adequadamente abordado	() Adequadamente abordado
	() Pouco abordado	() Pouco abordado	() Pouco abordado
	() Não abordado	() Não abordado	() Não abordado
	() Não reportado	() Não reportado	() Não reportado
	() Não aplicável	() Não aplicável	() Não aplicável
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Bem coberto	(x) Bem coberto	(X) Bem coberto
	() Adequadamente abordado	() Adequadamente abordado	() Adequadamente abordado
	() Pouco abordado	() Pouco abordado	() Pouco abordado
	() Não abordado	() Não abordado	() Não abordado
	() Não reportado	() Não reportado	() Não reportado
	() Não aplicável	() Não aplicável	() Não aplicável
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Bem coberto	(x) Bem coberto	(X) Bem coberto
	() Adequadamente abordado	() Adequadamente abordado	() Adequadamente abordado
	() Pouco abordado	() Pouco abordado	() Pouco abordado
	() Não abordado	() Não abordado	() Não abordado
	() Não reportado	() Não reportado	() Não reportado
	() Não aplicável	() Não aplicável	() Não aplicável
	(X) Bem coberto	(x) Bem coberto	() Bem coberto
	() Adequadamente abordado	() Adequadamente abordado	() Adequadamente abordado

4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento.	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado
	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input checked="" type="checkbox"/> Não abordado
	<input type="checkbox"/> Não reportado	<input type="checkbox"/> Não reportado	<input type="checkbox"/> Não reportado
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto
	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado
	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado
	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input type="checkbox"/> Não abordado
	<input type="checkbox"/> Não reportado	<input type="checkbox"/> Não reportado	<input type="checkbox"/> Não reportado
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto	<input type="checkbox"/> Bem coberto
	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado	<input checked="" type="checkbox"/> Adequadamente abordado
	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado
	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input type="checkbox"/> Não abordado
	<input type="checkbox"/> Não reportado	<input type="checkbox"/> Não reportado	<input type="checkbox"/> Não reportado
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto
	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado
	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado
	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input type="checkbox"/> Não abordado
	<input type="checkbox"/> Não reportado	<input type="checkbox"/> Não reportado	<input type="checkbox"/> Não reportado
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada		Houve cinco descontinuações na segunda fase do estudo	Houve uma descontinuação no braço sapropterina.

braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Houve duas descontinuações (uma no braço placebo e uma no braço Sapropterina).	(três no braço placebo e duas no braço Sapropterina).	
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar)?	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto
	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado
	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado
	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input type="checkbox"/> Não abordado
	<input type="checkbox"/> Não reportado	<input type="checkbox"/> Não reportado	<input type="checkbox"/> Não reportado
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="checkbox"/> Bem coberto	<input type="checkbox"/> Bem coberto	<input type="checkbox"/> Bem coberto
	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado
	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado	<input type="checkbox"/> Pouco abordado
	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input type="checkbox"/> Não abordado	<input type="checkbox"/> Não abordado
	<input checked="" type="checkbox"/> Não reportado	<input checked="" type="checkbox"/> Não reportado	<input checked="" type="checkbox"/> Não reportado
	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Não aplicável

O estudo observacional selecionado foi avaliado pela ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*⁽⁶²⁾, apresentando boa qualidade metodológica (tabela 10).

Tabela 10. Avaliação da qualidade pela ferramenta Newcastle-Ottawa⁽⁶²⁾.

Newcastle-Ottawa: Escala de acesso de qualidade para estudos de coorte	Scala et al., 2015⁽⁷⁾
Seleção	
1. Representatividade da Coorte exposta (1 ponto)	
a) verdadeiramente representativa da média	1
b) Um pouco representativa da média, crianças, receptores de cuidados paliativos (somente uma doença por categoria, por exemplo, câncer) grupo selecionado de usuários, por exemplo, certas coberturas de seguro, idade específica	
c) não há descrição de derivação da coorte	
2. Seleção da coorte não exposta (1 ponto)	
a) Selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta	
b) selecionada a partir de uma fonte diferente	
c) não há descrição de derivação da coorte não exposta	
3. Determinação da exposição (1 ponto)	
a) Registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos, créditos/sistema de cobrança)	1
b) Entrevistas estruturadas	
c) Autorelato escrito	
d) sem descrição	
4. Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (1 ponto)	
a) Sim	
b) não	
Comparabilidade	
1. Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise (2 pontos)	
a) Controles do estudo por sexo, exposição ao programa (sobrevivência), doença	1
b) Controle de estudos para qualquer fator (por exemplo, status socioeconômico, educação, geografia, etc.). Este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante.	
Desfecho	
1. Determinação do desfecho (1 ponto)	
a) Avaliação cega independente	
b) Registro acoplado	1
c) Autorrelato	
d) sem descrição	
2. O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos (1 ponto)	
a) sim, se a duração média do seguimento for ≥ 90 dias (escolha um adequado período de seguimento para o desfecho de interesse)	1
b) não, se a duração média do seguimento for < 90 dias, ou não está claro	
3. Adequação de acompanhamento da coortes (1 ponto)	
a) Seguimento completo - todos os indivíduos	

b) Perdas de seguimento com improvável introdução de viés - pequeno número perdido <=20% (selecione um adequado %) seguimento, ou descrição fornecida daqueles perdidos	1
c) Taxa de seguimento <80% (selecione um adequado%) e sem descrição das perdas	
d) nenhuma declaração	
NE	6

A revisão sistemática foi avaliada pela ferramenta AMSTAR, também apresentando boa qualidade metodológica (Tabela 11).

Tabela 11. Avaliação da qualidade pela ferramenta AMSTAR⁽⁶⁵⁾.

Somaraju et al., 2010⁽³⁾	
1 - Um projeto foi definido a priori? A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
2 - Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
3 - Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras-chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca. A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
4 - O <i>status</i> de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão? Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável
5 - Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.	() Sim (X) Não () Sem resposta () Não aplicável
6 - Foram apresentadas as características dos estudos incluídos? De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em	(X) Sim () Não () Sem resposta () Não aplicável

<p>todos os estudos analisados como, por exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças foram apresentadas.</p>	
<p>7 - A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? "A priori", foram fornecidos métodos de avaliação (por exemplo, para os estudos de eficácia ou efetividade, caso o autor tenha optado por incluir apenas os estudos controlados randomizados, duplo-cegos, com placebo e que abordem sigilo da alocação, como critérios de inclusão), para outros tipos de estudos relevantes.</p>	<p>(X) Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p>8 - A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões? Os resultados de qualidade do rigor metodológico e científico foram considerados na análise e nas conclusões da revisão e, explicitamente, na formulação das recomendações.</p>	<p>(X) Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p>9 - Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados? Para os resultados agrupados, foi feito um teste para garantir que os estudos podiam ser associados e que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de qui-quadrado de homogeneidade, I²). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?).</p>	<p>(X) Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p>10 - A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada? Na avaliação de viés de publicação incluiu uma combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger).</p>	<p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input checked="" type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p>11 - Foram declarados os conflitos de interesses? As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos.</p>	<p>(X) Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem resposta <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>

2.6. Síntese dos resultados

As características e resultados dos sete estudos selecionados estão descritos na Tabela 12. Os estudos observacionais recuperados pela busca às bases de dados estão descritos no anexo 1 deste dossiê, pois não avaliaram a segurança de longo prazo da sapropterina no tratamento da fenilcetonúria.

Tabela 12. Características e resultados dos estudos incluídos que avaliaram sapropterina e/ou BH4.

ESTUDO	DELINEAMENTO	POPULAÇÃO	RESULTADOS
<p>Levy et al., 2007 PKU-003⁽¹⁾</p> <p><i>Estudo multicêntrico</i></p>	<p>Estudo randomizado, controlado, duplo cego, fase 3</p> <p>Seguimento: 6 semanas.</p> <p>Objetivo: avaliar a eficácia e segurança da sapropterina na redução da fenilalanina (FAL) no sangue em pacientes com fenilcetonúria (FNC).</p> <p>Dose: 10 mg/kg/dia.</p> <p>Desfechos: níveis de fenilalanina no sangue (linha de base até a 6ª semana), proporção de pacientes que apresentaram concentrações de fenilalanina no sangue inferior a 600 µmol/L na 6ª semana, e incidência de eventos adversos.</p>	<p>Pacientes com fenilcetonúria que não seguiram corretamente ou abandonaram uma orientação nutricional de baixo consumo de fenilalanina, e participaram de um estudo de triagem (fase I, PKU-001). (n=89).</p>	<p>Concentração média de fenilalanina (FAL) no sangue (µmol/L), da linha de base até 6ª semana</p> <p>Linha de base <i>Grupo Sapropterina:</i> 842,7 µmol/L (DP= 299,6). <i>Grupo placebo:</i> 888,3 µmol/L (DP= 323,1).</p> <p>6ª semana <i>Grupo Sapropterina/BH4:</i> 44% dos pacientes (IC 95%: 28 - 60) apresentaram redução de 30% ou mais na concentração de FAL em relação à linha de base. <i>Grupo placebo:</i> 9% dos pacientes (IC 95%: 2 - 20) apresentaram redução de 30% ou mais na concentração de FAL em relação à linha de base. A diferença estimada entre os grupos na redução média de FAL no sangue da linha de base até a 6ª semana foi de -245 (52.5) µmol/L. <i>Grupo Sapropterina vs. Grupo controle:</i> p=0,0002. <i>Grupo Sapropterina:</i> 32% dos pacientes (IC 95%: 18 - 48) apresentaram redução de 50% ou mais na concentração de FAL em relação à linha de base. <i>Grupo placebo:</i> 2% dos pacientes (IC 95%: 0 - 11) apresentaram redução de 50% ou mais na concentração de FAL em relação à linha de base.</p> <p>Alteração média da concentração de fenilalanina (FAL) no sangue (µmol/L), da linha de base até a 6ª semana <i>Grupo Sapropterina:</i> -235,9 µmol/L (DP= 257,0). <i>Grupo placebo:</i> 2,9 µmol/L (DP= 239,5) (p<0,0001). <i>Diferença estimada entre os grupos de tratamento:</i> -245 µmol/L (DP= 52,5); p =0,0002.</p> <p>Proporção de pacientes que apresentaram concentrações de fenilalanina (FAL) no sangue inferior a 600 µmol/L na 6ª semana <i>Grupo Sapropterina:</i> 17% dos pacientes apresentaram concentrações de FAL < 600 µmol/L no rastreamento - essa</p>

			<p>proporção aumentou para 54% (IC 95%: 38 - 69) após 6 semanas ($p=0,004$).</p> <p><i>Grupo placebo</i>: 19% dos pacientes apresentaram concentrações de FAL < 600 $\mu\text{mol/L}$ na triagem - essa proporção mudou para 23% (IC 95%: 11 - 36) após 6 semanas.</p> <p>Concentrações de fenilalanina (FAL) no sangue inferior a 360 $\mu\text{mol/L}$ na 6ª semana</p> <p><i>Grupo Sapropterina</i>: 32% dos pacientes apresentaram concentrações de FAL no sangue < 360 $\mu\text{mol/L}$.</p> <p><i>Grupo controle</i>: 2% dos pacientes apresentaram concentrações FAL no sangue < 360 $\mu\text{mol/L}$.</p> <p><i>Grupo Sapropterina vs. Grupo controle</i>: $p<0,001$.</p> <p>Incidência de eventos adversos (eventos adversos que ocorreram em 5% ou mais dos pacientes)</p> <p><i>Grupo Sapropterina (n=41)</i>: infecções do trato respiratório superior (17%), dor de cabeça (10%), vômitos (5%), diarreia (5%), piroxia (5%), dor abdominal (2%), dor nas costas (2%).</p> <p><i>Grupo placebo (n=47)</i>: infecções do trato respiratório superior (28%), dor de cabeça (15%), vômitos (9%), dor abdominal (9%), diarreia (6%), dor nas costas (6%), piroxia (4%).</p>
<p>Lee et al., 2008 PKU-004⁽⁶⁾ <i>Estudo multicêntrico</i></p>	<p>Estudo de extensão aberto do estudo PKU-003</p> <p>Seguimento: 22 semanas.</p> <p>Objetivo: avaliar segurança e eficácia da sapropterina no tratamento da fenilcetonúria (FNC).</p> <p>Dose: Período forçado de titulação de dose: todos os pacientes receberam 5 mg/kg/dia por duas semanas, 10 mg/kg/dia por mais duas semanas e 20 mg/kg/dia por mais duas</p>	<p>Pacientes (≥ 8 anos) com fenilcetonúria e hiperfenilalaninemia (HFA) que participaram anteriormente do estudo PKU-003. (n=80).</p>	<p>Concentração de fenilalanina (FAL) no sangue Período forçado de titulação de dose / Análise de dose</p> <p><i>Linha de base</i>: 844,0 (398,0) $\mu\text{mol/L}$. <i>2ª semana</i>: 743,9 $\mu\text{mol/L}$ (DP= 384,4). <i>4ª semana</i>: 580,8 $\mu\text{mol/L}$ (DP= 398,8). <i>6ª semana</i>: 639,9 $\mu\text{mol/L}$ (DP= 381,8). <i>10ª semana</i>: 645,2 $\mu\text{mol/L}$ (DP= 393,4).</p> <p>Os pacientes que receberam 10 ou 20 mg/kg/dia de sapropterina nesta fase apresentaram diminuição média significativamente maior na concentração plasmática de fenilalanina em comparação com a linha de base do que aqueles que receberam 5 mg/kg/dia.</p> <p><i>Diferença (média de mudança na concentração plasmática de FAL a partir da linha de base) entre pacientes que receberam 5 e 10 mg/kg/dia</i>: 104 $\mu\text{mol/L}$ (Erro padrão=22,2; $p<0,0001$).</p> <p><i>Diferença (média de mudança na concentração plasmática de</i></p>

	<p>semanas.</p> <p>Período de análise da dose: todos os pacientes receberam 10 mg/kg/dia durante quatro semanas.</p> <p>Período de dose fixa: os pacientes receberam (durante 12 semanas) doses de acordo com o esquema:</p> <ul style="list-style-type: none"> * 5 mg/kg/dia para pacientes com [FAL] < 600 µmol/L na 2ª semana e [FAL] < 240 µmol/L na 6ª semana; * 10 mg/kg/dia para pacientes com [FAL] ≥ 600 µmol/L na 2ª semana e [FAL] ≥ 240 µmol/L na 6ª semana OU [FAL] ≥ 240 µmol/L e < 600 µmol/L na 6ª semana; * 20 mg/kg/dia para pacientes com [FAL] ≥ 600 µmol/L na 6ª semana. <p>Desfechos: concentração de fenilalanina no sangue, proporções de pacientes que alcançaram uma diminuição da concentração plasmática de fenilalanina de pelo menos 30% (a partir da linha de base) após 2 semanas de tratamento e incidência de eventos adversos.</p>		<p><i>FAL a partir da linha de base) entre pacientes que receberam 5 e 20 mg/kg/dia: 163 µmol/L (Erro padrão=22,2; p< 0,0001). Diferença (média de mudança na concentração plasmática de FAL a partir da linha de base) entre pacientes que receberam 10 e 20 mg/kg/dia: 59 µmol/L (Erro padrão=22,2; p<0,0085).</i></p> <p>Proporções de pacientes que alcançaram uma diminuição da concentração plasmática de fenilalanina (FAL) de pelo menos 30% (a partir da linha de base) após 2 semanas de tratamento.</p> <p>Pacientes que receberam 5 mg/kg/dia: 25%. Pacientes que receberam 10 mg/kg/dia: 46%. Pacientes que receberam 20 mg/kg/dia: 55%.</p> <p>No final da fase de análise de dose, quando todos os pacientes receberam sapropterina (10 mg/kg/dia), 37 pacientes (46%) apresentaram diminuição da concentração plasmática de FAL de pelo menos 30% em comparação com a linha de base.</p> <p>Período de dose fixa</p> <p>Os pacientes mantiveram concentrações baixas de fenilalanina plasmática (média), variando entre 619,8 µmol/L (DP= 371,0) na 12ª semana e 652,2 µmol/L (DP= 382,5) na 22ª semana. A mudança média nesta concentração a partir da linha de base foi de -190,5 µmol/L (DP= 355,7) na 22ª semana.</p> <p>As concentrações plasmáticas médias de fenilalanina no final do estudo foram:</p> <p><i>Pacientes que receberam 5 mg/kg/dia:</i> 50% reduziram >30%, chegando a 437,8 µmol/L (DP= 260,5). <i>Pacientes que receberam 10 mg/kg/dia:</i> 49% reduziram >30%, chegando a 449,9 µmol/L (DP= 193,1) <i>Pacientes que receberam 20 mg/kg/dia:</i> 42% reduziram >30%, chegando a 895,7 µmol/L (DP= 407,2)</p> <p>No final deste período, 36 (46%) pacientes atingiram uma diminuição da concentração plasmática de fenilalanina de pelo menos 30%, em comparação com a linha de base; os números correspondentes em pacientes que receberam 5, 10 ou 20 mg/kg/dia foram, respectivamente, 3 (50%), 18 (49%) e 15 (42%).</p>
--	--	--	---

			<p>Incidência de eventos adversos 260 eventos adversos foram relatados por 68 pacientes. Nenhum paciente abandonou o estudo por conta de eventos adversos.</p> <p>Eventos adversos mais comumente relatados ($\geq 5\%$ dos pacientes): dor de cabeça (20%), dor faringo-laríngea (15%), nasofaringite (14%), vômitos (13%), diarreia (10%), infecções do trato aéreo superior (10%), tosse (9%), dismenorreia (9% das pacientes mulheres), enxaqueca (8%), dismenorreia em mulheres (9% desta população), enxaqueca (8%), dor nas costas (5%), gastroenterite (5%), influenza (5%).</p>
<p>Trefz et al., 2009 PKU-006⁽²⁾</p> <p><i>Estudo multicêntrico</i></p>	<p>Estudo randomizado, controlado, duplo cego, fase 3</p> <p>Seguimento: parte 1 - 8 dias; parte 2 - 10 semanas.</p> <p>Objetivo: parte 1 - avaliar a resposta dos indivíduos à sapropterina; parte 2 - avaliar eficácia e segurança da sapropterina (20 mg/kg/dia) no aumento da tolerância à fenilalanina (FAL) em pacientes com fenilcetonúria (FNC).</p> <p>Dose: 20 mg/kg/dia (nas duas partes do estudo).</p> <p>Desfechos: parte 1 - proporção de pacientes classificados como responsivos à sapropterina; parte 2 - suplemento diário de fenilalanina tolerado pelos pacientes responsivos na 10ª semana em comparação à</p>	<p>Pacientes (4 - 12 anos) que tiveram diagnóstico de fenilcetonúria com deficiência da enzima PAH (fenilalanina hidroxilase) e seguiam uma alimentação restrita em fenilalanina. (Parte 1: n=90 / Parte 2: n=45).</p>	<p>Resposta dos indivíduos à sapropterina 50 pacientes foram considerados responsivos à medicação. A redução média da concentração de fenilalanina no sangue foi de 209,0 $\mu\text{mol/L}$ (do dia 1 ao dia 8).</p> <p>Suplemento diário de fenilalanina (FAL) tolerado pelos pacientes responsivos na 10ª semana em comparação à linha de base (grupo Sapropterina e grupo Placebo) <i>Grupo de Sapropterina (n=33):</i> pacientes toleraram suplemento médio de fenilalanina igual a 20,9 mg/kg/dia na 10ª semana (DP=15,4; IC 95%: 15,4 - 26,4; p <0,001) versus 0 mg/kg/dia na linha de base. A ingestão total de fenilalanina (ingestão dietética do aminoácido mais suplemento total do mesmo) atingiu 43,8 mg/kg/dia na 10ª semana (p <0,0001). <i>Grupo placebo (n=12):</i> pacientes tiveram um aumento de 2,9 mg/kg/dia de suplemento de fenilalanina durante as dez semanas de acompanhamento, e um aumento na ingestão total de FAL de 16,3 mg/kg/dia (na linha de base) para 23,5 mg/kg/dia na 10ª semana (não significativo). O grupo apresentou um nível médio de FAL igual a 461 $\mu\text{mol/L}$ (desvio padrão: 235) na 10ª semana.</p> <p>Concentrações de fenilalanina (FAL) no sangue no grupo Sapropterina entre a semana 0 (antes da dosagem) e a 3ª semana (antes da suplementação de fenilalanina) <i>Grupo de Sapropterina:</i> 275,7 $\mu\text{mol/L}$ (DP= 135,2) na semana 0 para 111,5 $\mu\text{mol/L}$ (DP= 75,7) na 1ª semana após o início do</p>

	<p>linha de base (grupo Sapropterina e Placebo), diferença nas concentrações sanguíneas de fenilalanina no grupo Sapropterina entre a semana 0 (antes da dosagem) e a 3ª semana (antes da suplementação de fenilalanina), e incidência de eventos adversos.</p>		<p>tratamento com sapropterina, e se manteve desta forma nas duas semanas posteriores (115,9 µmol/L na 2ª semana, e 127,2 µmol/L na 3ª semana antes da suplementação de FAL).</p> <p>Incidência de eventos adversos da Parte 2 (eventos que ocorreram em 5% ou mais dos pacientes) <i>Grupo Sapropterina:</i> rinorreia (21%), dor de cabeça (21%), tosse (15%), dor faringo-laríngea (12%), diarreia (12%), vômitos (12%), dor abdominal (9%), contusão (9%), congestão nasal (9%), pirexia (9%), diminuição do apetite (6%), eritema (6%), escoriação (6%), linfadenopatia (6%), infecção por estreptococos (6%), dor de dente (6%), infecções do trato respiratório (6%). <i>Grupo Placebo:</i> dor de cabeça (8%), dor faringo-laríngea (8%), dor abdominal (8%), contusão (8%), pirexia (17%), infecção por estreptococos (17%), dor de dente (6%), infecções do trato respiratório (8%).</p>
<p>Somajaru et al., 2010⁽³⁾</p> <p><i>Caribe</i></p>	<p>Revisão sistemática com metanálise</p> <p>Seguimento: 6 semanas do estudo PKU-003 (Levy et al., 2007) e 11 semanas do estudo PKU-006 (Trefz et al., 2009)</p> <p>Objetivo: avaliar a segurança e eficácia da sapropterina na redução da concentração de fenilalanina (FAL) no sangue em pessoas com fenilcetonúria (FNC).</p> <p>Dose: 20 mg/kg/dia.</p> <p>Desfechos: alteração na concentração de fenilalanina no sangue, eventos adversos</p>	<p>Pacientes (crianças e adultos) com fenilcetonúria devido à deficiência de fenilalanina hidroxilase (PAH).</p>	<p>Alteração na concentração de fenilalanina (FAL) no sangue (diferença média) <i>Levy (mais de 2 semanas até 4 semanas):</i> -238,80 (IC 95%: -343,09 a -134,51); p=0,48. <i>Trefz (mais de 4 semanas até 6 semanas):</i> -51,90 (IC 95%: -197,27 a 93,47); p<0,00001. <i>Teste para diferenças de subgrupo:</i> Chi²=4,19; p=0,04; I²=76%.</p> <p>Diferença média na concentração de fenilalanina no sangue entre os grupos de tratamento <i>Levy (mais de 2 semanas até 4 semanas):</i> -135,20 (IC 95%: -187,92 a -82,48); p<0,00001. <i>Trefz (mais de 4 semanas até 6 semanas):</i> -245,00 (IC 95%: -349,97 a -140,53); p<0,00001. <i>Teste para diferenças de subgrupo:</i> Chi²=3,38; p=0,07; I²=70%.</p> <p>Eventos adversos que podem estar associados à sapropterina (risk ratio) <i>Infecções do trato respiratório superior:</i> RR=0,63 (IC 95%: 0,29 - 1,36); p=0,25; I²=0,0%. <i>Dor de cabeça:</i> RR=0,84 (IC 95%: 0,36 - 1,96); p=0,69; I²=44%.</p>

	<p>que podem estar associados à sapropterina, medidas validadas de qualidade de vida (por exemplo, Perfil de Qualidade de Vida em Doença Crônica, medidas validadas de inteligência e performance neuropsicométricas (por exemplo, <i>Wechsler Intelligence Scales</i>), medidas do estado nutricional e crescimento, alteração na tolerância à fenilalanina.</p>		<p><i>Vômitos</i>: RR=1,04 (IC 95%: 0,28 - 3,91); p=0,95; I²=15%. <i>Dor abdominal</i>: RR=0,51 (IC 95%: 0,12 - 2,21); p=0,37; I²=0,0%. <i>Diarreia</i>: RR=1,31 (IC 95%: 0,32 - 5,43); p=0,71; I²=0,0%. <i>Pirexia</i>: RR=0,78 (IC 95%: 0,23 - 2,69); p=0,69; I²=0,0%. <i>Dor nas costas</i>: RR=0,38 (IC 95%: 0,04 - 3,53); p=0,40; I²=não aplicável. <i>Rinorreia</i>: RR=1,45 (IC 95%: 0,18 - 11,75); p=0,73; I²=não aplicável. <i>Tosse</i>: RR=4,21 (IC 95%: 0,25 - 70,82); p=0,32; I²=não aplicável. <i>Dor orofaríngea</i>: RR=1,45 (IC 95%: 0,18 - 11,75); p=0,73; I²=não aplicável. <i>Contusão</i>: RR=1,09 (IC 95%: 0,13 - 9,50); p=0,94; I²=não aplicável. <i>Congestão nasal</i>: RR=2,68 (IC 95%: 0,15 - 48,32); p=0,50; I²=não aplicável. <i>Diminuição do apetite</i>: RR=1,91 (IC 95%: 0,10 - 37,20); p=0,67; I²=não aplicável. <i>Eritema</i>: RR=1,91 (IC 95%: 0,10 - 37,20); p=0,67; I²=não aplicável. <i>Escoriação</i>: RR=1,91 (IC 95%: 0,10 - 37,20); p=0,67; I²=não aplicável. <i>Linfadenopatia</i>: RR=1,91 (IC 95%: 0,10 - 37,20); p=0,67; I²=não aplicável. <i>Infecção por estreptococos</i>: RR=0,36 (IC 95%: 0,06 - 2,30); p=0,28; I²=não aplicável. <i>Dor de dente</i>: RR=1,91 (IC 95%: 0,10 - 37,20); p=0,67; I²=não aplicável.</p> <p>Medidas validadas de qualidade de vida (por exemplo, Perfil de Qualidade de Vida em Doença Crônica) Este desfecho não foi medido em nenhum dos estudos incluídos na revisão.</p> <p>Medidas validadas de inteligência e performance neuropsicométricas (por exemplo, <i>Wechsler Intelligence Scales</i>)</p>
--	---	--	--

			<p>Este desfecho não foi medido em nenhum dos estudos incluídos na revisão.</p> <p>Medidas do estado nutricional e crescimento Este desfecho não foi medido em nenhum dos estudos incluídos na revisão.</p> <p>Alteração na tolerância à fenilalanina (diferença média entre os grupos) <i>Trefz (mais de 2 semanas até 3 meses): 17,70 (IC 95%: 8,88 - 26,52).</i></p>
<p>Burton et al., 2011 PKU-008⁽⁴⁾</p> <p><i>Estudo multicêntrico</i></p>	<p>Estudo de extensão aberto (PKU-004 e/ou PKU-006)</p> <p>Seguimento: 3 anos.</p> <p>Objetivo: avaliar a segurança de longo prazo da sapropterina em pacientes com fenilcetonúria (FNC).</p> <p>Dose: 16,2 ± 4,7 mg/kg/dia (IC 95%: 4,8 - 22,1).</p> <p>Desfechos: incidência de eventos adversos.</p>	<p>Pacientes (≥ 4 anos) com fenilcetonúria que foram classificados como responsivos e completaram o estudo PKU-004 (n=70), ou pacientes que participaram do estudo PKU-006) e terminaram o protocolo precocemente devido a concentrações elevadas de fenilalanina após aumentos experimentais na ingestão deste aminoácido (n=41). (n=111, no total).</p>	<p>Incidência de eventos adversos Eventos adversos: relatados por 93 (83,8%) dos 111 pacientes que receberam pelo menos uma dose de sapropterina. Eventos relacionados à droga: relatados por 37 (33,3%) dos pacientes - 29 (26,4%) de 110 pacientes enquanto tomavam comprimidos dissolvidos e 11 (19,6%) de 56 pacientes enquanto tomavam comprimidos intactos. A maioria dos eventos foi considerada leve ou moderada: infecções (27 eventos), distúrbios gastrointestinais (18 eventos), distúrbios respiratórios e mediastinais (9 eventos), gastroenterites virais, vômitos e dor de cabeça (6 eventos cada). Eventos adversos graves: seis pacientes relataram eventos adversos graves. Um paciente teve um evento adverso grave (dificuldade de concentração e mudanças de humor) que foi considerado possivelmente relacionado ao tratamento com sapropterina.</p>
<p>Burton et al., 2015 PKU-016⁽⁵⁾</p> <p><i>Estudo multicêntrico</i></p>	<p>Estudo randomizado, controlado, duplo cego</p> <p>Seguimento: 26 semanas.</p> <p>Objetivo: avaliar os efeitos terapêuticos da sapropterina em pacientes fenilcetonúricos com sintomas associados de Transtorno do Déficit de</p>	<p>Pacientes (≥ 8 anos) com fenilcetonúria. (n=206, com 118 responsivos à sapropterina e 38 responsivos com sintomas de TDAH associados).</p>	<p>Entre os 118 pacientes responsivos à sapropterina, 38 tinham sintomas de TDAH associado.</p> <p>Alterações nas funções globais de pacientes responsivos à sapropterina na 13ª semana (proporção de indivíduos com classificação 1 ("melhorou demais") ou 2 ("melhorou muito") no instrumento de avaliação CGI). Pacientes responsivos à sapropterina: proporção de indivíduos avaliados pelos clínicos como 1 ("melhorou demais") ou 2 ("melhorou muito") na 13ª semana foi semelhante nos braços</p>

	<p>Atenção e Hiperatividade (TDAH) e no funcionamento executivo global em indivíduos responsivos ao tratamento.</p> <p>Dose: 20 mg/kg/dia.</p> <p>Desfechos: alteração nos sintomas de TDAH (através da pontuação dos instrumento ADHD/RS e ADHD/ASRS de pacientes responsivos à sopropterina com sintomas de TDAH após 13 semanas de tratamento), alterações nas funções globais na 13ª semana de pacientes responsivos à sopropterina (proporção de pacientes responsivos à sopropterina com classificação 1 ("melhorou demais") ou 2 ("melhorou muito") na escala CGI-I), composição executiva global e scores na escala BRIEF (linha de base e 13ª semana), e incidência de eventos adversos.</p>		<p>placebo (26,3%) e Sapropterina (21,7%). Taxa de risco relativo=0,87 (IC 95%: 0,46 - 1,64; p=0,670).</p> <p>Alteração nos sintomas de TDAH (pontuação dos instrumentos ADHD/RS (crianças e adolescentes) e ADHD/ASRS (adultos) de pacientes responsivos à sopropterina após 13 semanas de tratamento</p> <p>As pontuações totais nos indivíduos tratados com sopropterina (n=19) diminuíram significativamente em relação ao grupo placebo (n=19) desde a linha de base até a 4ª semana (-5,0; p=0,032). Esta redução se manteve estável ao longo do tempo e permaneceu até o final do estudo.</p> <p>Os índices da Subescala de Inatenção (<i>Inattention Subscale Score</i>) para o grupo sopropterina também diminuíram significativamente em relação ao placebo, da linha de base à 4ª semana (-3,6; p=0,016) e da linha de base à 13ª semana (-3,6; p=0,027).</p> <p>Após a transição para a fase de tratamento aberto do estudo na 13ª semana e início do tratamento com sopropterina para pacientes Ex-Placebo, a pontuação total média e a pontuação da Subescala de Inatenção neste também diminuíram significativamente - na 26ª semana, suas pontuações foram comparáveis ao grupo originalmente tratado com sopropterina.</p> <p>Composição executiva global e scores na escala BRIEF (linha de base e 13ª semana)</p> <p>BRIEF de auto relato adulto (todos os respondedores de sopropterina ≥ 18 anos): as alterações nos escores da função executiva global (GEC), índice de metacognição (MI) ou índice de regulação do comportamento (BRI) da linha de base para a 13ª semana não diferiram significativamente entre os grupos de Sopropterina e placebo.</p> <p>Incidência de eventos adversos Linha de base até 13ª semana (Placebo - n=108 / Sopropterina - n=98) <i>Grupo Placebo:</i> dor de cabeça (25,9%), vômitos (13,0%), congestão nasal (10,2%), náuseas (9,3%), dor orofaríngea</p>
--	---	--	--

			<p>(9,3%), nasofaringite (8,3%).</p> <p><i>Grupo Sapropterina</i>: dor de cabeça (25,5%), nasofaringite (11,2%), diarreia (10,2%), tosse (7,1%), congestão nasal (7,1%), dor orofaríngea (6,1%).</p> <p>13ª semana até 26ª semana (Ex-Placebo - n=104 / Sapropterina - n=95).</p> <p><i>Ex-Placebo</i>: dor de cabeça (15,4%), vômitos (11,5%), nasofaringite (11,5%), dor orofaríngea (10,6%), náuseas (9,6%), infecção do trato respiratório superior (9,6%).</p> <p><i>Sapropterina (continuidade)</i>: dor de cabeça (17,9%), congestão nasal (12,6%), nasofaringite (11,6%), dor orofaríngea (11,6%) e tosse (8,4%).</p>
<p>Scala et al., 2015⁽⁷⁾</p> <p><i>Itália</i></p>	<p>Estudo observacional prospectivo de longo prazo</p> <p>Seguimento: 7 anos.</p> <p>Objetivo: reportar eficácia e segurança da terapia com sapropterina e analisar os fatores que predizem a resposta (de longo prazo) ao medicamento.</p> <p>Dose: 10 - 20 mg/kg/dia (considerando-se o teste de resposta e o tratamento de longo prazo).</p> <p>Desfechos: teste de carga (sapropterina), tolerância à fenilalanina na alimentação, valores preditivos da resposta à terapia, e incidência de eventos adversos.</p>	<p>Pacientes > 4 anos com fenilcetonúria ou hiperfenilalaninemia (HFA) devido à deficiência de fenilalanina hidroxilase (PAH). (n=46, com 17 pacientes responsivos à BH4).</p>	<p>Teste de carga (sapropterina)</p> <p>Quarenta e três pacientes de 46 preencheram corretamente o teste de carga de sapropterina/ BH4. Dezenove de 43 pacientes (44%) resultaram em respondedores com BH4: 2 (10,5%) com fenilcetonúria clássica (cFNC), 4 (21%) com fenilcetonúria moderada (moFNC), 10 (52,5%) com fenilcetonúria leve (mFNC), e 3 (16%) com hiperfenilalaninemia leve (mHFA). Entre os não respondedores, 19 (79%) eram cFNC, 2 (8,5%) eram moFNC, 1 (4%) era mFNC e 2 (8,5%) eram mHPA.</p> <p>Tolerância à FAL na alimentação (pacientes respondedores à sapropterina no tratamento de longo termo)</p> <p><i>Fenilcetonúria clássica (cFNC) (n=2)</i></p> <p>Tolerância antes da terapia com BH4 (mediana): 302,5.</p> <p>Tolerância com BH4 (mediana): 1095.</p> <p>Fenilalanina plasmática pré-BH4 (mediana; IC 10-90%): 426 (210 - 780).</p> <p>Fenilalanina plasmática com BH4 (mediana; IC 10-90%): 492 (300 - 600); p=não significativo.</p> <p><i>Fenilcetonúria moderada (moFNC) (n=4)</i></p> <p>Tolerância antes da terapia com BH4 (mediana ± desvio padrão): 1015±312.</p> <p>Tolerância com BH4 (mediana ± desvio padrão):</p>

			<p>2795±1502. Fenilalanina plasmática pré-BH4 (mediana; IC 10-90%): 310 (90 - 756). Fenilalanina plasmática com BH4 (mediana; IC 10-90%): 495 (180-780); p<0,05.</p> <p><i>Fenilcetonúria leve (mFNC) (n=8)</i> Tolerância antes da terapia com BH4 (mediana ± desvio padrão): 1400±851; p<0,05. Tolerância com BH4 (mediana ± desvio padrão): 3038±1352. Fenilalanina plasmática pré-BH4 (mediana; IC 10-90%): 240 (90 - 660). Fenilalanina plasmática com BH4 (mediana; IC 10-90%): 534 (200 - 780); p<0,01.</p> <p><i>Hiperfenilalaninemia leve (mHFA) (n=3)</i> Tolerância antes da terapia com BH4 (mediana ± desvio padrão): 2395±950; p<0,01. Tolerância com BH4 (mediana ± desvio padrão): 4500±500 Fenilalanina plasmática pré-BH4 (mediana; IC 10-90%): 468 (204 - 570) Fenilalanina plasmática com BH4 (mediana; IC 10-90%): 432 (210 - 600); p=não significativo.</p> <p>Valores preditivos da resposta à terapia Fenilalanina no diagnóstico (mediana ± desvio padrão): 1148±613 (respondedores) / 1612±816 (não respondedores) / p=0,04. Tolerância à fenilalanina na alimentação (mediana (alcance)): 549 (235 - 1920) (respondedores) / 335 (220 - 630) (não respondedores) / p=0,02. <i>Genótipo</i>: Um alelo com atividade preditiva residual > 1%: 17 (respondedores) / 14 (não respondedores) / p=0,02. Dois alelos com atividade preditiva residual > 1%: 13 (respondedores) / 5 (não respondedores) / p=0,001. Teste de carga FAL/Tyr (mediana ± desvio padrão): 12,58±4,5 (respondedores) / 16,9±5,1 (não respondedores) / p=0,01.</p>
--	--	--	---

			<p>Incidência de eventos adversos (tratamento de longo termo)</p> <p>Principais eventos adversos relacionados ao tratamento: sintomas gastrointestinais (3 pacientes), náuseas (1 paciente), dor de cabeça (2 pacientes). Três eventos adversos graves foram relatados (anorexia transitória, sintomas psicóticos e seminoma testicular), mas não foram relacionados ao tratamento.</p> <p>Em um paciente, os sintomas gastrointestinais (dor epigástrica e náusea) regrediram após a interrupção da droga e não ocorreram após a retomada do tratamento, mostrando que, em caso de descontinuação do tratamento devido a um efeito colateral relacionado ao medicamento, a tentativa de reiniciar o tratamento pode ser viável.</p>
--	--	--	---

Estudos clínicos randomizados fase III – PKU-003⁽¹⁾ (NCT00104247), PKU-006⁽²⁾ (NCT00272792), PKU-016- (NCT01114737)⁽⁵⁾.

O estudo **PKU-003⁽¹⁾** avaliou eficácia e segurança de KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) em comparação ao placebo na redução da fenilalanina (FAL) no sangue em 89 pacientes com fenilcetonúria (avaliados como responsivos à sapropterina em estudo anterior, estudo fase II, intitulado PKU-001⁽⁶⁶⁾) que não seguiram corretamente, ou abandonaram a orientação nutricional para restrição de aminoácidos. Dos 89 pacientes incluídos, 42 foram alocados para receber KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina -10 mg/kg/dia) e 47 para receber placebo durante seis semanas (um paciente neste grupo descontinuou o tratamento no seguimento). Os desfechos avaliados foram a alteração média na concentração sanguínea de FAL da linha de base até a 6^a semana, e proporção de pacientes que tinham concentrações sanguíneas de FAL inferiores a 600 µmol/L no final do estudo.

Na linha de base, a concentração sanguínea média de FAL foi 843 µmol/L (DP⁹= 300) no grupo KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) e 888 µmol/L (DP= 323) no grupo placebo. Após seis semanas de tratamento, os pacientes que receberam KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) apresentaram diminuição na FAL média de 235,9 µmol/L (DP= 257,0); em comparação ao aumento de 2,9 µmol/L (DP= 239,5) no grupo placebo (p<0,0001).⁽¹⁾

Quarenta e quatro por cento dos pacientes (IC 95%: 28 - 60) no grupo KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) e 9% no grupo placebo (IC 95%: 2 - 20) apresentaram redução na concentração sanguínea de FAL de 30% ou mais a partir da linha de base. No grupo KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina), 17% dos pacientes apresentaram concentrações < 600 µmol/L no rastreamento, e essa proporção aumentou para 54% (IC 95%: 38 - 69) após seis semanas de tratamento (p=0,004). No grupo placebo, essa proporção era de 19% na triagem, e chegou a 23% (IC 95%: 11 - 36) no final do estudo. 32% dos pacientes no grupo KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) e 2% no grupo placebo também apresentaram concentrações < 360 µmol/L na 6^a semana (p<0,001).⁽¹⁾

⁹ DP=desvio padrão.

Os principais eventos adversos relacionados ao tratamento relatados no grupo KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) englobaram infecções do trato respiratório superior (17%), dor de cabeça (10%) e vômitos (5%). Estes eventos foram semelhantes no grupo placebo – os pacientes relataram infecções do trato respiratório superior (28%), dor de cabeça (15%), vômitos (9%), dor abdominal (9%) e diarreia (6%).

Assim, em alguns pacientes com fenilcetonúria (FNC) responsivos à KUVAN® (dicloridrato de sapropterina), o tratamento medicamentoso pode ser usado como complemento da orientação nutricional para consumo de baixo nível de fenilalanina.⁽¹⁾

O estudo **PKU-006**⁽²⁾ foi dividido em duas fases. Primeiramente, se testou a resposta de 90 pacientes à KUVAN® (dicloridrato de sapropterina - 20 mg/kg/dia) durante 8 dias. Os pacientes (4 - 12 anos) considerados responsivos neste período foram alocados para a segunda fase¹⁰. Nesta segunda fase, Trefz e colaboradores avaliaram, durante 10 semanas, segurança e eficácia de KUVAN® (dicloridrato de sapropterina - 20 mg/kg/dia), em comparação ao placebo, no aumento da tolerância à fenilalanina nos pacientes selecionados.⁽²⁾

Um total de 89 pacientes concluíram a primeira fase do estudo. Destes, 50 pacientes responderam à medicação. A redução média da concentração sanguínea de FAL foi de 209,0 µmol/L (do dia 1 ao dia 8), e a porcentagem de mudança nesta concentração foi de 64,0% (DP= 17,5%).

Dos pacientes deste estudo, 45 foram alocados para a segunda fase (em uma proporção de 3:1) - um paciente alocado para o grupo KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) não retornou para reavaliação, e quatro pacientes não progrediram para esta fase por motivos não relacionados à segurança.⁽²⁾

Nas primeiras três semanas da segunda parte do estudo (antes dos pacientes receberem suplementação de fenilalanina), as concentrações sanguíneas médias de FAL diminuíram significativamente no grupo KUVAN® (dicloridrato de sapropterina). Essa concentração diminuiu de 275,7 µmol/L (DP= 135,2) na semana 0 para 111,5 µmol/L (DP= 75,7); na 1ª

¹⁰ Após três semanas do início desta segunda fase, um suplemento dietético de FAL foi adicionado à dieta a cada 2 semanas, desde que o controle sanguíneo de FAL estivesse adequado.

semana após o início do tratamento com KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina), a concentração se manteve de forma similar nas duas semanas posteriores (115,9 µmol/L na 2ª semana, e 127,2 µmol/L na 3ª semana. No grupo placebo, a alteração média da concentração sanguínea de FAL (-96,6 µmol/L (DP= 243,6)) não foi significativamente diferente de 0 µmol/L (IC 95%: -251 a 58; p<0,20) devido a um elevado grau de variabilidade.⁽²⁾

Os pacientes responsivos na 10ª semana toleraram um suplemento diário de FAL igual a 20,9 mg/kg/dia (DP= 15,4; IC 95%: 15,4 a 26,4; p<0,001) versus 0 mg/kg/dia na linha de base no grupo KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) (n=33). A ingestão total de FAL (ingestão dietética do aminoácido mais suplemento do mesmo) atingiu 43,8 mg/kg/dia neste grupo na 10ª semana (p<0,0001). O grupo apresentou um nível médio de FAL no sangue igual a 340 µmol/L (DP= 235) na 10ª semana.

No grupo placebo, os pacientes toleraram um aumento de 2,9 mg/kg/dia de suplemento de FAL durante as dez semanas de acompanhamento, e um aumento na ingestão total de FAL de 16,3 mg/kg/dia (na linha de base) para 23,5 mg/kg/dia na 10ª semana (não significativo). O grupo apresentou nível médio de FAL igual a 461 µmol/L (DP= 235) na 10ª semana.⁽²⁾

Os principais eventos adversos relatados no grupo KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) incluíram rinorreia (7%), dor de cabeça (5%) e tosse (5%). Pirexia (2%) e infecção por estreptococos (2%) ocorreram no grupo placebo. Desta forma, o KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) foi efetivo no aumento da tolerância à fenilalanina, pois mantém o controle de FAL no sangue e tem um perfil de segurança aceitável na população estudada (crianças de 4 à 12 anos com fenilcetonúria.)⁽²⁾

No estudo **PKU-016**⁽⁵⁾, Burton e colaboradores avaliariam os efeitos terapêuticos de KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) em comparação ao placebo em pacientes fenilcetonúricos (idade ≥ 8 anos, e responsivos ao tratamento) com sintomas de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) associados.

O estudo foi dividido em duas fases: 13 semanas iniciais com pacientes distribuídos entre os braços placebo e sapropterina (20 mg/kg/dia), e mais 13 semanas de acompanhamento

aberto com todos os pacientes em uso de KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) na mesma dosagem citada.

Os principais desfechos reportados foram a alteração nos sintomas de TDAH (através da pontuação dos instrumentos ADHD/RS¹¹ e ADHD/ASRS¹² de pacientes responsivos à KUVAN[®] com sintomas de TDAH após 13 semanas de tratamento), as alterações nas funções globais na 13^a semana de pacientes responsivos à KUVAN[®] (proporção de pacientes responsivos à sapropterina com classificação 1 ("melhorou demais") ou 2 ("melhorou muito") na escala CGI-I, composição executiva global e escores na escala BRIEF¹³ (linha de base e 13^a semana), e incidência de eventos adversos.⁽⁵⁾ No estudo, 118 pacientes se mostraram responsivos à KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina), sendo 38 destes pacientes apresentavam também sintomas de TDAH. A proporção de indivíduos avaliados pelos clínicos como 1 ("melhorou demais") ou 2 ("melhorou muito") no instrumento de avaliação CGI na 13^a semana foi semelhante nos braços placebo (26,3%) e KUVAN[®] (21,7%) e o risco relativo foi de 0,87 (IC 95%: 0,46 - 1,64; p=0,670).⁽⁵⁾

O instrumento BRIEF de auto relato para adultos mostrou que as alterações nos escores da função executiva global (GEC), índice de metacognição (MI) ou índice de regulação do comportamento (BRI) da linha de base para a 13^a semana não diferiram significativamente entre os grupos KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) e placebo.

As pontuações totais dos instrumentos ADHD/RS (crianças e adolescentes) e ADHD/ASRS (adultos) nos indivíduos tratados com KUVAN[®] (n=19) diminuíram significativamente em relação ao grupo placebo (n=19) desde a linha de base até a 4^a semana (-5,0; p=0,032).

¹¹ Escalas de avaliação são úteis para aferir sintomas de TDAH e sua magnitude, porém, seu uso deve ser considerado como ferramenta auxiliar para o diagnóstico do transtorno, não substituindo a entrevista clínica. Uma destas escalas é utilizada na avaliação de sintomas que remontam à infância: **ADHD/RS - Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale**⁽⁹⁴⁾.

¹² A escala ADHD para adultos (**ADHD/ASRS – Adult Self-Report Scale**) foi elaborada por consultores da Organização Mundial de Saúde que julgou que as escalas disponíveis e as entrevistas semiestruturadas para uso em adultos ou não contemplavam todos os 18 itens do DSM-IV, ou incluíam perguntas consideradas inadequadas para investigação dos mesmos.

¹³ **BRIEF** é um questionário para pais, professores e adolescentes que avalia o comportamento das funções executivas em casa e no ambiente escolar. É projetado para crianças e adolescentes, com idade entre 5 e 18 anos de idade. A versão pessoal é uma medida de auto relato, constituída por 80 questões, projetada para ser preenchida por crianças e adolescentes com idade de 11 a 18 anos. Captura o ponto de vista do respondente acerca de sua percepção de funcionamento executivo no ambiente cotidiano, e oferece dois índices: regulação do comportamento e metacognição. O índice de regulação do comportamento inclui quatro domínios: inibição, flexibilidade, controle emocional e monitoração; enquanto o índice de metacognição inclui outros quatro domínios – memória operacional, planejamento / organização, organização de materiais e completar tarefas⁽⁹⁵⁾.

Esta redução se manteve estável ao longo do tempo e permaneceu até o final do estudo. Os índices da subescala de falta de atenção (*Inattention Subscale Score*) para o grupo KUVAN[®] também diminuíram significativamente em relação ao placebo, da linha de base à 4^a semana (-3,6; p=0,016) e da linha de base à 13^a semana (-3,6; p=0,027). Após a transição para a fase de tratamento aberto do estudo na 13^a semana e início do tratamento com KUVAN[®] para pacientes ex-placebo, a pontuação total média e a pontuação da subescala de falta de atenção também diminuíram significativamente - na 26^a semana, suas pontuações foram comparáveis ao grupo originalmente tratado com KUVAN[®] (dicloridrato de sopropterina).⁽⁵⁾

Os principais eventos adversos relatados da linha de base até 13^a semana para o grupo KUVAN[®] (n=98) abrangeram dor de cabeça (25,5%), nasofaringite (11,2%), diarreia (10,2%), tosse (7,1%), congestão nasal (7,1%) e dor orofaríngea (6,1%). No mesmo período, os eventos do grupo placebo (n=106) abrangeram dor de cabeça (25,9%), vômitos (13,0%), congestão nasal (10,2%), náuseas (9,3%), dor orofaríngea (9,3%), nasofaringite (8,3%).

Os eventos adversos da 13^a semana até a 26^a semana no grupo que manteve o tratamento com KUVAN[®] (n=95) abrangeram dor de cabeça (17,9%), congestão nasal (12,6%), nasofaringite (11,6%), dor orofaríngea (11,6%) e tosse (8,4%). Os pacientes que receberam placebo e passaram a receber sopropterina neste período relataram dor de cabeça (15,4%), vômitos (11,5%), nasofaringite (11,5%), dor orofaríngea (10,6%), náuseas (9,6%) e infecção do trato respiratório superior (9,6%).

Conseqüentemente, KUVAN[®] (dicloridrato de sopropterina) foi bem tolerado e apresentou perfil de segurança favorável. As melhorias dos sintomas relacionados à falta de atenção e aos aspectos do funcionamento executivo em pacientes com TDAH tratados com KUVAN[®] (dicloridrato de sopropterina) indicam que esses sintomas são potencialmente reversíveis quando os níveis de FAL de sangue são reduzidos.⁽⁵⁾

Revisão sistemática com metanálise⁽³⁾

Somaraju e Merlin avaliaram a segurança e eficácia de KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) na redução da concentração de fenilalanina no sangue em pessoas com fenilcetonúria. Dois ensaios clínicos controlados com placebo foram incluídos⁽¹⁾⁽²⁾ e estão descritos no item anterior.

O desfecho primário avaliado foi a concentração de fenilalanina no sangue. Os desfechos secundários incluíram eventos adversos que podem estar associados a KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina), medidas validadas de qualidade de vida (por exemplo, Perfil de Qualidade de Vida em Doença Crônica), medidas validadas de inteligência e performance neuropsicométricas (por exemplo, *Wechsler Intelligence Scales*), medidas do estado nutricional e crescimento e alteração na tolerância à fenilalanina. Os dois estudos mencionados mostraram um baixo risco global de viés⁽³⁾.

Os autores realizaram metanálise de alguns dos desfechos avaliados – concentração de fenilalanina no sangue, eventos adversos associados à sapropterina e alteração na tolerância à fenilalanina.

O estudo PKU-003⁽¹⁾ demonstrou uma redução significativa na concentração de fenilalanina no sangue no grupo KUVAN[®] (10 mg/kg/dia), com uma diferença média de -238,80 µmol/L (IC 95%: -343,09 a -134,51) em comparação ao placebo. O outro estudo avaliado, PKU-006⁽²⁾, mostrou uma diferença não significativa, com diferença média de -51,90 µmol/L (IC 95%: -197,27 a 93,47) entre o grupo KUVAN[®] (20 mg/kg/dia) e o grupo placebo (Chi²=4,19; p=0,04; I²=76%).

O estudo PKU-006 também relatou um aumento significativo na tolerância à fenilalanina, com uma diferença média de 18,00 mg/kg/dia (IC 95%: 12,28 a 23,72) no grupo KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina).

A diferença média na concentração de fenilalanina no sangue entre os grupos de tratamento foi de -135,20 (IC 95%: -187,92 a -82,48; p<0,00001) no estudo PKU-003 e -245 (IC 95%: -349,97 a -140,53; p<0,00001) no estudo PKU-006 (Chi²=3,38; p=0,07; I²=70%).

Os eventos adversos avaliados foram exatamente os eventos relatados nos dois estudos incluídos. Calculou-se o risco relativo de cada um, com os respectivos intervalos de confiança e probabilidades. Os estudos mencionaram infecções do trato respiratório superior (RR=0,63; IC 95%: 0,29 - 1,36; p=0,25; I²=0,0%), dor de cabeça (RR=0,84; IC 95%: 0,36 - 1,96; p=0,69; I²=44%), vômitos (RR=1,04; IC 95%: 0,28 - 3,91; p=0,95; I²=15%), dor abdominal (RR=0,51 ; IC 95%: 0,12 - 2,21; p=0,37; I²=0,0%), diarreia (RR=1,31; IC 95%: 0,32 - 5,43; p=0,71; I²=0,0%), pirexia (RR=0,78 ; IC 95%: 0,23 - 2,69; p=0,69; I²=0,0%), dor nas costas (RR=0,38; IC 95%: 0,04 - 3,53; p=0,40; I²=não aplicável), rinorreia (RR=1,45; IC 95%: 0,18 - 11,75; p=0,73; I²=não aplicável), tosse (RR=4,21; IC 95%: 0,25 - 70,82; p=0,32; I²=não aplicável), dor orofaríngea (RR=1,45; IC 95%: 0,18 - 11,75; p=0,73; I²=não aplicável), contusão (RR=1,09; IC 95%: 0,13 - 9,50; p=0,94; I²=não aplicável), congestão nasal (RR=2,68; IC 95%: 0,15 - 48,32; p=0,50; I²=não aplicável), diminuição do apetite (RR=1,91; IC 95%: 0,10 - 37,20; p=0,67; I²=não aplicável), eritema (RR=1,91; IC 95%: 0,10 - 37,20; p=0,67; I²=não aplicável), escoriação (RR=1,91; IC 95%: 0,10 - 37,20; p=0,67; I²=não aplicável), linfadenopatia (RR=1,91; IC 95%: 0,10 - 37,20; p=0,67; I²=não aplicável), infecção por estreptococos (RR=0,36; IC 95%: 0,06 - 2,30; p=0,28; I²=não aplicável) e dor de dente (RR=1,91; IC 95%: 0,10 - 37,20; p=0,67; I²=não aplicável)⁽³⁾.

Esta revisão foi atualizada em março de 2015 pelos autores, e os resultados não foram alterados. Os autores concluem que existem evidências de benefícios de curto prazo do uso de KUVAN[®] (dicloridrato de sopropterina) em alguns pacientes com formas de fenilcetonúria responsivas à KUVAN[®], pois a concentração de fenilalanina no sangue é diminuída e a tolerância à proteína aumentada. Não houve eventos adversos graves associados ao uso de KUVAN[®] (dicloridrato de sopropterina) a curto prazo⁽³⁾.

Estudos de extensão – PKU-004⁽⁶⁾ (NCT00225615) e PKU-008⁽⁴⁾ (NCT00332189).

Oitenta pacientes (≥ 8 anos) que participaram de PKU-003⁽¹⁾ foram incluídos no estudo de extensão aberto de 22 semanas (PKU-004)⁽⁶⁾ cujas características estão listadas abaixo:

1. Fase de titulação forçada de seis semanas - doses de 5, 10 e 20 mg/kg/dia de KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) administradas consecutivamente por duas semanas cada;
2. Fase de análise de dose de quatro semanas (todos os pacientes receberam 10 mg/kg/dia);
3. Fase de dose fixa de 12 semanas (pacientes receberam doses de 5, 10 ou 20 mg/kg/dia com base nas concentrações plasmáticas de FAL descritas na tabela 13).

Tabela 13. Dose recebida pelos pacientes durante o período de dose fixa⁽⁶⁾.

Concentração de FAL sanguínea durante fase de titulação forçada	Dose recebida na fase de dose fixa
< 600 $\mu\text{mol/L}$ na 2 ^a semana e < 240 $\mu\text{mol/L}$ na 6 ^a semana	5 mg/kg/dia
$\geq 600 \mu\text{mol/L}$ na 2 ^a semana e $\geq 240 \mu\text{mol/L}$ na 6 ^a semana OU $\geq 240 \mu\text{mol/L}$ e < 600 $\mu\text{mol/L}$ na 6 ^a semana	10 mg/kg/dia
$\geq 600 \mu\text{mol/L}$ na 6 ^a semana	20 mg/kg/dia

A concentração plasmática média de FAL diminuiu de 844,0 $\mu\text{mol/L}$ (DP= 398,0) na linha de base para 645,2 $\mu\text{mol/L}$ (DP= 393,4) na 10^a semana durante o período forçada de titulação de dose. Os pacientes que receberam 10 ou 20 mg/kg/dia de KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) nesta fase apresentaram uma diminuição média significativamente maior nessa concentração, em comparação à linha de base, do que aqueles que receberam 5 mg/kg/dia. A proporção de pacientes que alcançou uma diminuição da concentração plasmática de FAL de pelo menos 30% (linha de base até a 2^a semana de tratamento) variou de acordo com a dose recebida neste período. 25% dos pacientes que receberam 5 mg/kg/dia alcançaram essa diminuição – essa proporção foi maior em pacientes que receberam 10 mg/kg/dia (46%) ou 20 mg/kg/dia (55%).⁽⁶⁾

No período de dose fixa, os pacientes mantiveram concentrações plasmáticas baixas de FAL, variando de 619,8 $\mu\text{mol/L}$ (DP= 371,0) na 12^a semana a 652,2 $\mu\text{mol/L}$ ((DP= 382,5) na 22^a semana. A mudança média nessa concentração a partir da linha de base foi de -

190,5 µmol/L (DP: 355,7) na 22ª semana. No final deste período, 46% dos pacientes atingiram uma diminuição da concentração plasmática de FAL de pelo menos 30% em comparação à linha de base. Os números correspondentes em pacientes que receberam 5, 10 ou 20 mg/kg/dia foram, respectivamente, 3 (50%), 18 (49%) e 15 (42%).⁽⁶⁾

Eventos adversos (de gravidade leve ou moderada) foram relatados por 85% dos pacientes, mas nenhum paciente abandonou o estudo por este fato. Houve um evento adverso grave (abscesso dentário) que não foi relacionado à KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) pelos investigadores. Os eventos adversos relatados por 5% ou mais dos pacientes foram dor de cabeça (20%), dor faringo-laríngea (15%), nasofaringite (14%), vômitos (13%), diarreia (10%), infecções do trato aéreo superior (10%), tosse (9%), dismenorreia (9% das pacientes mulheres), enxaqueca (8%), dor nas costas (5%), gastroenterite (5%) e influenza (5%).

KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) se demonstrou eficaz na redução das concentrações plasmáticas de FAL de forma dependente da dose, sendo bem tolerada em doses de 5 - 20 mg/kg/dia durante 22 semanas em pacientes com FNC sensíveis à BH4.⁽⁶⁾

Burton e colaboradores (**PKU-008**)⁽⁴⁾ investigaram a segurança de longo prazo de KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) (16,2 ± 4,7 mg/kg/dia) em 71 pacientes (≥ 4 anos) responsivos à medicação que completaram PKU-004⁽¹⁾, e 40 pacientes que terminaram o estudo PKU-006⁽²⁾ precocemente devido a concentrações elevadas de fenilalanina após aumentos experimentais na ingestão deste aminoácido.

O acompanhamento de 3 anos mostrou que, na maioria dos indivíduos, as concentrações de FAL no sangue estavam consistentemente dentro da faixa-alvo, confirmando a durabilidade da resposta em indivíduos submetidos a tratamento prolongado com KUVAN® (dicloridrato de sapropterina). Os eventos adversos relacionados ao medicamento foram relatados por 33,3% dos pacientes que receberam KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) - 26,4% dos pacientes que tomaram comprimidos dissolvidos e 19,6% dos pacientes tomaram comprimidos intactos.⁽⁴⁾

Os eventos adversos mais comuns relacionados à KUVAN® foram infecções (27 eventos), desordens gastrointestinais (18 eventos), desordens respiratórias e mediastinais (9 eventos), gastroenterites virais, vômitos e dor de cabeça (6 eventos cada). A maioria destes eventos adversos foi considerada leve ou moderada. Nenhum evento adverso relacionado ao medicamento ocorreu com uma frequência maior que 5%. Entre os eventos adversos graves relatados, apenas 1 evento relatado por paciente foi considerado possivelmente relacionado a KUVAN® (dicloridrato de sopropterina). O paciente relatou dificuldade de concentração e mudanças de humor. O horário de tratamento com KUVAN® foi alterado para não coincidir com outra medicação em uso do paciente (levotiroxina), e o evento foi resolvido.

Diante destes resultados, KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) foi considerado um medicamento seguro e bem tolerado nas doses de 5 a 20 mg/kg/dia por até 2,6 anos, enquanto se manteve o controle sanguíneo dos níveis de fenilalanina. Este estudo apoia a segurança e tolerabilidade de KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) como tratamento de longo prazo para pacientes com fenilcetonúria.⁽⁴⁾

Estudo observacional prospectivo (segurança a longo prazo)⁽⁷⁾

Scala e colaboradores analisaram e reportaram a segurança de longo prazo de 46 pacientes (maiores de 4 anos) com fenilcetonúria ou hiperfenilalaninemia (HFA) devido à deficiência de fenilalanina hidroxilase (PAH). Este estudo observacional prospectivo de braço único teve acompanhamento de sete anos⁽⁷⁾.

Os principais eventos adversos relacionados ao tratamento foram sintomas gastrointestinais (3 pacientes), náuseas (1 paciente) e dor de cabeça (2 pacientes). Um total de 3 eventos adversos graves foram relatados (anorexia transitória, sintomas psicóticos e seminoma testicular), mas não foram relacionados ao tratamento com KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina). Em um paciente, os sintomas gastrointestinais (dor epigástrica e náusea) regrediram após a interrupção da droga e não ocorreram após a retomada do tratamento, mostrando que, em caso de descontinuação do tratamento devido a um efeito colateral relacionado ao medicamento, a tentativa de recomeçar o tratamento pode ser viável⁽⁷⁾.

Em pacientes que responderam à KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina), a terapia de longo prazo se mostrou segura e eficaz no aumento da tolerância à fenilalanina, mantendo um bom controle metabólico⁽⁷⁾.

Resultado comparativo de segurança

Os principais eventos adversos relatados nos estudos selecionados foram dores de cabeça, vômitos, diarreia, piroxia e infecções do trato respiratório. A Tabela 14 mostra um resumo comparativo destes eventos.

Tabela 14. Resumo dos principais eventos adversos relatados nos estudos clínicos¹⁴.

Autor (Tipo de estudo)	Levy et al., 2007 (ER)	Lee et al., 2008 (EE)	Trefz et al., 2009 (ER)	Burton et al., 2011 (EE)	Burton et al., 2015 (ER)		Scala et al., 2015 (ER)	Somaraju et al., 2010 (RS)
<i>Follow-up</i>	6 semanas	22 semanas	8 dias + 10 semanas	3 anos	26 semanas		7 anos	6 semanas (Levy et al., 2007) / 8 dias + 10 semanas (Trefz et al., 2009)
<i>Número de pacientes</i>	42 - sapropterina 47 - placebo	80 - sapropterina	1ª fase: 90 2ª fase: 34 - sapropterina / 12 - placebo	80 - sapropterina	Linha de base - 13ª semana 98 - sapropterina 108 - placebo	13ª semana - 26ª semana 95 - sapropterina 104 - Ex-placebo	46 (17 responsivos à sapropterina)	89 (Levy et al., 2007) + 46 (Trefz et al., 2009)
Dor de cabeça	23% (total) 13 - placebo 7 - sapropterina	20% (16 pacientes)	21% (7 - sapropterina) 8% (1 - placebo)	11,7% (13 pacientes)	Linha de base - 13ª semana 25,5% (25 - sapropterina) 25,9% (28 - placebo)	13ª semana - 26ª semana 17,9% (17 - sapropterina) 15,4% (16 - ex-placebo)	2 pacientes	RR=0,84 (IC 95%: 0,36 - 1,96); p=0,69; I ² =0,0%
Enxaqueca		8% (6 pacientes)						
Vômitos	7% (total) 2 - sapropterina 4 - placebo	13% (10 pacientes)	12% (4 - sapropterina)	18,0% (20 pacientes)	Linha de base - 13ª semana 4,1% (4 - sapropterina) 13,0% (14 - placebo)	13ª semana - 26ª semana 3,2% (3 - sapropterina) 11,5% (12 - ex-placebo)		RR=1,04 (IC 95%: 0,28 - 3,91); p=0,95%; I ² =15%
Dor abdominal	6% (total) 1 -		9% (3 - sapropterina)		Linha de base - 13ª	13ª semana - 26ª	2 pacientes	RR=0,51 (IC 95%:

¹⁴ **LEGENDA:** ECR – estudo randomizado controlado, EE – estudo de extensão, EO – estudo observacional, RS – revisão sistemática.

	sapropterina 4 - placebo		8% (1 - placebo)		semana 4,1% (4 - sapropterina) 4,6% (5 - placebo)	semana 7,4% (7 - sapropterina) 1,9% (2 - ex- placebo)		0,12 - 2,21); p=0,37; I ² =0,0%
Dor epigástrica							1 paciente	
Diarreia	6% (total) 2 - sapropterina 3 - placebo	10% (8 pacientes)	12% (4 - sapropterina)	9,0% (10 pacientes)	Linha de base - 13 ^a semana 10,2% (10 - sapropterina) 3,7% (4 - placebo)	13 ^a semana - 26 ^a semana 4,2% (4 - sapropterina) 7,7% (8 - ex- placebo)		RR=1,31 (IC 95%: 0,32 - 5,43); p=0,71; I ² =0,0%
Náuseas					Linha de base - 13 ^a semana 4,1% (4 - sapropterina) 9,3% (10 - placebo)	13 ^a semana - 26 ^a semana 7,4% (7 - sapropterina) 9,6% (10 - ex-placebo)	1 paciente	
Gastroenterite viral				7,2% (8 pacientes)				
Gastroenterite		5% (4 pacientes)		6,3% (7 pacientes)				
Dor orofaríngea					Linha de base - 13 ^a semana 6,1% (6 - sapropterina) 9,3% (10 - placebo)	13 ^a semana - 26 ^a semana 11,6% (11 - sapropterina) 10,6% (11 - ex-placebo)		
Dor faringo- laringea		15% (12 pacientes)	12% (4 - sapropterina) 8% (1 - placebo)					RR=1,45 (IC 95%: 0,18 - 11,75); p=0,73; I ² = não aplicável

Nasofaringite		14% (11 - sapropterina)		18,0% (20 pacientes)	Linha de base - 13ª semana 11,2% (11 - sapropterina) 8,3% (9 - placebo)	13ª semana - 26ª semana 11,6% (11 - sapropterina) 11,5% (12 - ex-placebo)		
Faringite				6,3% (7 pacientes)				
Bronquite				5,4% (6 pacientes)				
Pirexia	5% (total) 2 - sapropterina 2 - placebo		9% (3 - sapropterina) 17% (2 - placebo)	16,2% (18 pacientes)	Linha de base - 13ª semana 1,0% (1 - sapropterina) 4,6% (5 - placebo)	13ª semana - 26ª semana 7,4% (7 - sapropterina) 4,8% (5 - ex-placebo)		RR=0,78 (IC 95%: 0,23 - 2,69); p=0,69; I²=0,0%
Dor nas costas	5% (total) 1 - sapropterina 3 - placebo	5% (4 pacientes)						RR=0,38 (IC 95%: 0,04 - 3,53); p=0,40; I²= não aplicável
Dor nas extremidades					Linha de base - 13ª semana 1,0% (1 - sapropterina) 2,8% (3 - placebo)	13ª semana - 26ª semana 7,4% (7 - sapropterina) 2,9% (3 - ex-placebo)		
Tosse		9% (7 pacientes)	15% (5 - sapropterina)	18,9% (21 pacientes)	Linha de base - 13ª semana 7,1% (7 - sapropterina) 7,4% (8 - placebo)	13ª semana - 26ª semana 8,4% (8 - sapropterina) 7,7% (8 - ex-placebo)		RR=4,21 (IC 95%: 0,25 - 70,82); p=0,32; I²= não aplicável
Influenza		5% (4 pacientes)		8,1% (9 pacientes)				

Eritema			6% (2 - sapropterina)					RR=1,91 (IC 95%: 0,10 - 37,20); p=0,67; I ² = não aplicável
Infecções do trato respiratório	28% (total) 7 - sapropterina 13 - placebo	10% (8 pacientes)	6% (2 - sapropterina) 8% (1 - placebo)	19,8% (22 pacientes)	Linha de base - 13 ^a semana 4,1% (4 - sapropterina) 6,5% (7 - placebo)	13 ^a semana - 26 ^a semana 3,2% (3 - sapropterina) 9,6% (10 - ex-placebo)		RR=0,63 (IC 95%: 0,29 - 1,36); p=0,25; I ² =0,0%
Infecções virais				7,2% (8 pacientes)				
Infecções por estreptococos			6% (2 - sapropterina) 17% (2 - placebo)					RR=0,36 (IC 95%: 0,06 - 2,30); p=0,28; I ² = não aplicável
Dismenorreia		9% (3 pacientes mulheres)						
Rinorreia			21% (7 - sapropterina)	5,4% (6 pacientes)				RR=1,45 (IC 95%: 0,18 - 11,75); p=0,73; I ² = não aplicável
Contusão			9% (3 - sapropterina) 8% (1 - placebo)					RR=1,09 (IC 95%: 0,13 - 9,50); p=0,94; I ² = não aplicável

Congestão nasal			9% (3 - sapropterina)		Linha de base - 13ª semana 7,1% (7 - sapropterina) 10,2% (11 - placebo)	13ª semana - 26ª semana 12,6% (12 - sapropterina) 3,8% (4 - ex-placebo)		RR=2,68 (IC 95%: 0,15 - 48,32); p=0,50; I ² = não aplicável
Diminuição do apetite			6% (2 - sapropterina)					RR=1,91 (IC 95%: 0,10 - 37,20); p=0,67; I ² = não aplicável
Escoriação			6% (2 - sapropterina)					RR=1,91 (IC 95%: 0,10 - 37,20); p=0,67; I ² = não aplicável
Linfadenopatia			6% (2 - sapropterina)					RR=1,91 (IC 95%: 0,10 - 37,20); p=0,67; I ² = não aplicável
Dor de dente			6% (2 - sapropterina)					RR=1,91 (IC 95%: 0,10 - 37,20); p=0,67; I ² = não aplicável

2.7. Qualidade da evidência

A qualidade da evidência apresentada foi ponderada para cada um dos desfechos priorizados na análise de acordo com a metodologia GRADE⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾. Para todos os desfechos avaliados a evidência disponível é de qualidade moderada (Tabela 15).

Tabela 15. Qualidade da evidência pela metodologia GRADE⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾

Desfecho clínico	Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação ¹⁵	Nível de evidência do desfecho
Nível de fenilalanina no sangue (avaliado com: $\mu\text{mol/L}$)	3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	MODERADA ⊕⊕⊕○
Tolerância à fenilalanina na alimentação (avaliado com: mg/dia)	1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	MODERADA ⊕⊕⊕○
Melhora dos sintomas neurológicos	1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	MODERADA ⊕⊕⊕○
Incidência de eventos adversos	3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	MODERADA ⊕⊕⊕○

¹⁵ Todos os estudos avaliados possuem viés de publicação altamente suspeito, pois foram patrocinados e/ou financiados pela empresa fabricante do medicamento.

2.8. Recomendação/pedido

De acordo com as orientações da diretriz metodológica para “Elaboração de Pareceres Técnico Científicos⁽⁸⁾”, solicita-se a recomendação favorável à ampliação do uso de **KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) para o tratamento da fenilcetonúria de pacientes a partir de 5 anos** devido às limitações no controle da doença com tratamento nutricional isoladamente, a ausência de alternativa terapêutica no Sistema Único de Saúde (SUS).

O PTC apresentado demonstra a eficácia e segurança do KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) a curto e a longo prazos, a redução da morbidade associada a esta enfermidade de difícil controle e, conseqüentemente, de suas graves conseqüências. A ampliação de uso do KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) irá trazer sinergia ao aprimoramento e integração às políticas públicas atualmente vigentes (teste de triagem neonatal, fornecimento de suporte médico multidisciplinar, orientação dietética, fórmula de proteína) e vai ao encontro da demanda social pelo melhor tratamento da população acometida por esta doença rara e debilitante.

2.9. Considerações finais

A fenilcetonúria está relacionada com a deficiência da enzima fenilalanina hidroxilase, variando entre a completa ausência de atividade e a presença de enzimática atividade residual, associada a concentrações altas e normais⁽²⁶⁾. As diferenças na capacidade de metabolização da fenilalanina deram origem a diversos estudos que culminaram na classificação de Gütler e Guldberg⁽⁶⁷⁾. Esta classificação define três tipos metabólicos principais em função da concentração sanguínea de FAL e atividade de FAH - fenilcetonúria clássica, fenilcetonúria leve e hiperfenilalaninemia transitória ou permanente.

Fenilcetonúria foi a primeira doença tratada exclusivamente com orientação para dieta restrita a fenilalanina e o fornecimento de fórmula nutricional específica no Brasil, e cujo diagnóstico é realizado por meio da triagem neonatal.⁽⁵⁶⁾

O tratamento disponível no SUS deve ser iniciado o mais cedo possível com uma orientação de alimentação que restringe a ingestão de fenilalanina para os pacientes e cujas necessidades proteicas são supridas pelo fornecimento de fórmulas de aminoácidos livres

de FAL, ou hidrolisados proteicos isentos ou com baixo teor de fenilalanina.⁽²⁶⁾ No entanto, este tratamento pode apresentar aspectos negativos que impossibilitam a adesão adequada, tais como: fórmulas dietéticas apresentarem sabor e odor desagradáveis, desencadeamento de deficiências nutricionais devido ao baixo consumo de proteínas, carga psicossocial substancial, redução associada na qualidade de vida e risco de desenvolvimento de problemas neurológicos.

O dicloridrato de sapropterina, único medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento da fenilcetonúria, é atualmente disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apenas para pacientes mulheres que sejam responsivas ao medicamento e que estejam em período periconcepcional ou gestando¹⁶. No entanto, como apontado neste parecer, as evidências atuais demonstram que a população geral é tão grave quanto a população de FNC materna, e que a manutenção de um controle adequado dos níveis de FAL é crítica ao longo de toda a vida dos pacientes, não apenas no período gestacional.

A adesão vitalícia à alimentação restritiva em FAL, essencial para evitar os danos neurológicos, é difícil na rotina diária do paciente, principalmente durante na adolescência e na idade adulta, onde a família exerce menor ação no controle da alimentação. Pelo menos 75% dos pacientes com fenilcetonúria são essencialmente não aderentes, o que resulta no aumento da fenilalanina no sangue.⁽¹⁾ A publicação de Jurecki e colaboradores⁽²⁷⁾, com base em um levantamento no qual participaram profissionais de saúde de 44 clínicas americanas, mostrou que o avançar da idade é inversamente relacionado com a aderência às restrições (salientando a importância do tratamento precoce da doença já a partir dos 4 anos de idade), e que o suporte psicológico e social de profissionais capacitados são necessários para garantir a adesão ao tratamento.

Um estudo de coorte prospectivo com 25 pacientes mostrou que evitar flutuações de fenilalanina no sangue na infância provavelmente pode reduzir a ansiedade em adolescentes com FNC.⁽⁶⁸⁾

A falta de adesão às orientações nutricionais em pacientes com coeficiente de inteligência (QI) abaixo da média, após o tratamento bem-sucedido na primeira

¹⁶ Por conta deste fato, esta população não foi extensamente explorada neste parecer técnico-científico.

infância, pode resultar em problemas comportamentais e disfunção emocional grave, incluindo transtornos de déficit de atenção, depressão e ansiedade.⁽¹⁾ Estudo recente de Palermo e colaboradores (que avaliou 37 pacientes adultos fenilcetonúricos tratados precocemente comparando-os com 30 controles pareados por idade e escolaridade⁽³³⁾) mostrou 24% dos pacientes em tratamento com fórmula nutricional específica tinham comprometimento cognitivo.

Burton et al. demonstraram que mais de 50% dos adultos com FNC tratados em clínicas médicas dos Estados Unidos apresentaram resultado positivo quanto à presença de sintomas psiquiátricos clinicamente significativos, sendo os mais comuns depressão e ansiedade.⁽⁶⁹⁾ Um estudo brasileiro mostrou uma prevalência significativa de problemas de atenção e hiperatividade em pacientes não aderentes ao tratamento, e um grande número de pacientes fenilcetonúricos com baixo desempenho intelectual, reforçando que pacientes com FNC tratados tardiamente, ou sem tratamento, podem ter déficits neuropsicológicos, particularmente na função executiva.⁽³⁷⁾ Esses pacientes também podem demonstrar taxas elevadas de doenças neuropsiquiátricas, cada vez mais reconhecidas, o que contribui para prejuízos significativos no funcionamento psicossocial e a qualidade de vida.⁽³⁷⁾

Adicionalmente a estes sintomas neurológicos e psiquiátricos, um estudo recente mostrou que a FNC pode estar relacionada a outras comorbidades sistêmicas. Em 2019, a partir de um banco de dados alemão (*InGef - Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin*), Trefz e colaboradores⁽⁷⁰⁾ fizeram uma análise retrospectiva de coorte combinada com 3.723.345 milhões de beneficiários, dos quais 377 eram fenilcetonúricos. Os pacientes com FNC (maiores de 18 anos) foram comparados com controles pareados da população geral no mesmo banco de dados (proporção 1:10, via correspondência direta e exata de idade e sexo, sem reposição). Os autores analisaram as 50 comorbidades mais relatadas e os 50 medicamentos mais prescritos para esta população com FNC.

Esperava-se apenas maior prevalência de condições neuropsicológicas (por exemplo, depressão e ansiedade) comparada com a população controle, mas os autores também encontraram outras comorbidades nos pacientes – mais de um terço dos adultos com FNC sofria de hipertensão primária essencial e distúrbios do metabolismo das lipoproteínas e outras lipidemias, e mais de 10% deles apresentavam cardiopatia isquêmica crônica, diabetes mellitus não especificado ou obesidade. Além disso, em todas essas condições,

exceto hipertensão primária, houve uma prevalência significativamente maior na população total fenilcetonúrica versus controles pareados. ⁽⁷⁰⁾

Neste cenário, uma nova abordagem terapêutica da fenilcetonúria que vá além da fórmula nutricional específica é necessária em toda a população com FNC. **A associação entre a fórmula estabelecida e o uso de KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) em pacientes com idade a partir de 5 anos tem o potencial de ser o tratamento mais efetivo em pacientes responsivos, ou seja, com atividade residual de FAH.**

Burton e colaboradores também avaliaram recentemente o efeito do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) em pacientes acima de 4 anos com transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH). O estudo demonstrou que os pacientes obtiveram melhorias dos sintomas relacionados à atenção e em aspectos do funcionamento executivo, indicando que esses sintomas são potencialmente reversíveis quando os níveis de FAL de sangue são reduzidos⁽⁵⁾.

A segurança de longo prazo demonstrou que o medicamento é seguro, e que seus principais eventos adversos relatados na tabela 14 (dor de cabeça, vômitos, diarreia e infecções do trato respiratório) são administráveis⁽⁴⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

Os estudos randomizados controlados⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾ que avaliariam a eficácia e a segurança de longo prazo no tratamento da fenilcetonúria mostram que o KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) reduziu em pelo menos 30% a quantidade de fenilalanina no sangue em pacientes acima de 4 anos responsivos ao medicamento, e esta redução permitiu uma maior ingestão de fenilalanina na alimentação.

Qu et al 2019⁽⁷¹⁾ realizaram uma metanálise de estudos randomizados controlados para avaliar a eficácia e segurança do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) em pacientes com FNC, independentemente da idade. Além dos três estudos incluídos nesse parecer⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾, foi incluído um estudo adicional⁽⁷²⁾ com pacientes menores de cinco anos.

A metanálise mostrou que para pacientes com nível basal de FAL mais baixo houve aumento da tolerância a fenilalanina na dieta, apesar de não ter sido observada diferença estatisticamente significativa na alteração da concentração sanguínea de FAL entre

KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) e a fórmula nutricional específica (diferença média ponderada (ADM) = -7,75 $\mu\text{mol L}^{-1}$; IC 95%: -82,63 a 67,13; $p=0,84$; $I^2=0\%$). Já nos pacientes com nível elevado de FAL no sangue, o KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) mostrou também uma diminuição significativa da concentração deste aminoácido no sangue (ADM = -225,31 $\mu\text{mol L}^{-1}$; IC 95%: -312,28 a -138,34; $p<<0,00001$, $I^2=0\%$).

A sapropterina também aumentou a tolerância à FAL na alimentação (ADM = 19,89 $\text{mg kg}^{-1} \text{d}^{-1}$; IC 95%: 10,26 a 29,52; $p<0,0001$; $I^2=0\%$), possibilitando o relaxamento parcial das restrições alimentares - o que poderia promover melhor adesão à terapia e melhorar a qualidade de vida. Os autores mencionaram que esse achado confirmou os resultados de um estudo de coorte prévio⁽⁵¹⁾ que mostrou que a qualidade de vida foi significativamente maior em pacientes com FNC leve em tratamento com KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) em comparação com aqueles afetados pela FNC clássica em regime exclusivo com fórmula nutricional. Além disso, os escores globais de qualidade de vida aumentaram significativamente em pacientes com FNC tratados a muito tempo.⁽⁷¹⁾

Diante das evidências científicas expostas anteriormente, conclui-se que KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) pode trazer benefícios para pacientes com FNC com nível de FAL alto ou baixo, devido à redução da FAL em pouco tempo e/ou à melhora da tolerância à FAL na alimentação, mantendo um perfil de segurança aceitável e prevenindo danos neurológicos de curto e longo prazo.

2.9.1. Considerações finais sobre qualidade de vida

Diferentes estudos observacionais avaliaram a qualidade de vida dos pacientes fenilcetonúricos.⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ Em 2015, Bosch e colaboradores⁽⁵⁵⁾ realizaram o primeiro estudo observacional prospectivo multicêntrico (não intervencional) que avaliou qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes fenilcetonúricos com um instrumento validado especificamente para a doença – o PKU-QOL⁽⁷³⁾. O anexo 2 apresenta a descrição da ferramenta PKU-QOL.

Os autores mediram a qualidade de vida relacionada à saúde em 306 pacientes com fenilcetonúria (94 crianças maiores de 9 anos, 110 adolescentes e 104 adultos) tratados com orientação nutricional (restrição de fenilalanina) e/ou suplementos de proteína de

aminoácido sem fenilalanina e/ou terapia farmacológica (KUVAN[®], dicloridrato de sapropterina) e 253 familiares.⁽⁵⁵⁾

Sessenta e nove pacientes (27 crianças, 27 adolescentes e 15 adultos) incluídos no estudo estavam em tratamento com KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina). Cinquenta e dois familiares das crianças fenilcetonúricas também tiveram sua qualidade de vida avaliada (média de idade igual a 4,4 anos; DP=2,52,5)⁽⁵⁵⁾. A qualidade de vida relacionada à saúde também foi avaliada por meio de medidas genéricas *Pediatric Quality-of-Life Inventory*; *Medical Outcome Survey 36 item Short Form*; *Child Health Questionnaire 28 item Parent Form*).⁽⁵⁵⁾

Os domínios do escores PKU-QOL com maior impacto abarcaram o impacto emocional da fenilcetonúria, a ansiedade sobre os níveis sanguíneos de fenilalanina (FAL), a culpa por baixa adesão às restrições dietéticas ou ingestão de suplemento de aminoácido sem fenilalanina e a ansiedade em relação aos níveis sanguíneos de FAL durante a gravidez.⁽⁵⁵⁾

Os pacientes que receberam KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) relataram menor impacto emocional na alimentação de rotina e maior ingestão de aminoácidos livres de fenilalanina.⁽⁵⁵⁾

Conclui-se, desta forma, que KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) impactou positivamente sobre a qualidade de vida dos pacientes fenilcetonúricos, medida por meio de um instrumento específico validado para fenilcetonúria⁽⁷³⁾.

3. Custo efetividade

3.1. Métodos

Adaptou-se um modelo de custo-utilidade desenvolvido para o processo de incorporação do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) na Escócia. Esta adaptação consiste em reunir dados da literatura e do cenário brasileiro sobre os recursos utilizados no manejo da fenilcetonúria. As informações que são opiniões de especialistas locais estarão descritas como “opinião de especialistas brasileiros”. Porém, o que for baseado na opinião dos especialistas consultados durante o processo de construção do modelo econômico, originalmente para uso no Escócia, estará descrito “opinião de especialistas internacionais”.

3.1.1. População em estudo e subgrupos

Pacientes adultos e crianças, de ambos os sexos, a partir de 5 anos que se demonstraram responsivos ao tratamento com KUVAN® (dicloridrato de sapropterina), uma vez que segundo a opinião de especialistas brasileiros é a idade em que passa a ocorrer uma menor aderência ao tratamento dietético, pelo fato da família não conseguir ter controle sobre a alimentação da criança.

3.1.2. Contexto e local

Conforme descrito no item 1.3.1, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento de fenilcetonúria apresenta como tratamento apenas o uso de fórmula nutricional específica, e uso do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) para as pacientes responsivas e que estejam em período periconcepcional ou gestando.

3.1.3. Perspectiva da análise

A perspectiva de análise é o do Sistema Único de Saúde (SUS).

3.1.4. Alternativas comparadas

A intervenção no modelo é o KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) comprimidos solúveis de 100 mg. Cada comprimido solúvel contém 100 mg de dicloridrato de sapropterina (equivalente a 76,8 mg de sapropterina). A dose diária calculada é baseada no peso corporal e deve ser arredondada para o múltiplo mais próximo de 100 mg. A dose inicial do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) em pacientes adultos e pediátricos com fenilcetonúria é de 10 mg/kg de peso corporal, uma vez por dia. A dose é ajustada, geralmente entre 5 e 20 mg/kg/dia, para atingir e manter níveis adequados de fenilalanina no sangue conforme definido pelo médico responsável pelo tratamento. Apenas os pacientes que respondem ao teste do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) são considerados nesta análise econômica. Assim, o modelo assume uma dose diária de 15 mg/kg/dia, conforme a opinião dos especialistas brasileiros.

Portanto no braço intervenção foi considerado o teste de responsividade ao KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) para toda a coorte, no esquema de 20 mg/kg/dia por 7 dias. Para os pacientes respondedores, o uso do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) a uma dose diária de 15 mg/kg/dia, conforme a opinião dos especialistas brasileiros. E também o uso de fórmula nutricional específica (para reposição proteica) aliada à orientação nutricional para restrição de consumo de fenilalanina.

O comparador utilizado nessa análise foi o uso exclusivo de fórmula nutricional específica (para reposição proteica) aliada à orientação nutricional para restrição de consumo de fenilalanina e a aplicação do teste de responsividade ao KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) em meninas com 13 anos de idade. O teste de responsividade aplicado aqui é o descrito no PCDT, com dose única de 20mg/kg. Esse modelo é conservador por não considerar o uso do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) como tratamento para as pacientes responsivas e que estejam em período periconcepcional ou gestando.

3.1.5. Horizonte temporal

Uma duração de ciclo definida foi de 1 ano (ciclos anuais) e como horizonte de tempo foi determinado o de uma vida toda (*Lifetime* - assumido como sendo de 100 anos). Para compensar o fato de que a transição entre os estados é modelada para ocorrer no início ou

no final de um ciclo, enquanto a transição média entre os estados de saúde ocorre no meio do ciclo, foi aplicada uma correção de meio ciclo.

3.1.6. Taxa de desconto

Foi aplicada a mesma taxa de desconto para os resultados econômicos e para os clínicos, 5%⁽⁷⁴⁾.

De acordo com o manual de elaboração de estudos econômicos do Ministério da Saúde, na análise de sensibilidade deve ser aplicada uma variação da taxa de desconto entre 0% e 10% ⁽⁷⁵⁾. Esse parâmetro foi variado de 0% a 10% tanto na análise de sensibilidade univariável como na probabilística.

3.1.7. Desfechos de saúde utilizado para o modelo

A medida de desfechos primária é custo por anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs).

3.1.8. Medidas de efetividade

3.1.8.1. Probabilidades de transição

As probabilidades de transição para pacientes que se deslocam entre diferentes estados de saúde foram derivadas do registro PKUDOS.

O registro de dados demográficos, desfechos e segurança da fenilcetonúria, PKUDOS (*Phenylketonuria Demographics, Outcomes and Safety registry*)⁽⁷⁶⁾, é projetado para fornecer dados longitudinais de segurança e eficácia em indivíduos com FNC. A população do registro PKUDOS consiste de indivíduos com fenilcetonúria que:

- Foram continuamente expostos ao KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina): N = 913, OU
- Indivíduos que começaram o uso de KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina), mas não responderam e passaram para o braço "apenas fórmula metabólica" e pacientes que estavam em uso de curto prazo (intermitente) do KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina). N = 406

Para o objetivo desta análise, os 2 braços, indivíduos em KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) contínua (n = 913) e indivíduos que passaram para a fórmula metabólica (n = 406) foram considerados. Os indivíduos nos dois grupos foram pareados com base na idade e nos valores basais de fenilalanina no sangue. Após a correspondência (usando escore de propensão¹⁷), 187 pacientes permaneceram em cada um dos dois braços. As probabilidades de transição foram derivadas desse conjunto de dados. Esta é a melhor fonte de dados que tem os dois braços de comparação. No estudo de Haukoos e Lewis (2015)⁽⁷⁷⁾ há uma explicação detalhada da metodologia de escore de propensão.

As probabilidades de transição durante o período de 6 anos de exposição para o braço “Apenas fórmula metabólica” são mostradas nas Tabelas 16 a 21 abaixo.

Tabela 16. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 0-1)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,48	0,33	0,11	0,08
P. controlado	0,00	0,83	0,00	0,17
Descontrolado	0,00	0,27	0,60	0,13
Assintomático	0,14	0,05	0,44	0,37

Tabela 17. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 1-2)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,71	0,00	0,00	0,29
P. controlado	0,00	0,74	0,26	0,00
Descontrolado	0,00	0,05	0,95	0,00

¹⁷ Em estudos observacionais usualmente não é possível fazer alocação aleatória dos indivíduos em grupos (intervenção ou controle) e, como consequência, as distribuições de probabilidade de algumas variáveis preditoras podem ser diferentes entre os grupos. Nestas situações é importante utilizar métodos de análise que permitam controlar o potencial confundimento na associação entre os fatores e o desfecho. Os escores de propensão podem ser usados para ajustar o efeito de um tratamento ou intervenção através de pareamento, estratificação, ponderação ou como uma variável de ajuste. O pareamento de indivíduos entre os grupos faz com que as distribuições sejam similares, tornando os grupos comparáveis, de forma que as associações estimadas podem ser atribuídas unicamente à intervenção ou ao tratamento (<http://hdl.handle.net/10183/29093>)

Assintomático	0,15	0,00	0,00	0,85
---------------	------	------	------	------

Tabela 18. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 2-3)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,66	0,00	0,00	0,34
P. controlado	0,00	0,55	0,45	0,00
Descontrolado	0,00	0,07	0,93	0,00
Assintomático	0,15	0,00	0,00	0,85

Tabela 19. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 3-4)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,74	0,00	0,00	0,26
P. controlado	0,00	0,67	0,33	0,00
Descontrolado	0,00	0,11	0,89	0,00
Assintomático	0,11	0,00	0,00	0,89

Tabela 20. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 4-5)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,60	0,00	0,00	0,40
P. controlado	0,00	0,43	0,57	0,00
Descontrolado	0,00	0,03	0,97	0,00
Assintomático	0,07	0,00	0,00	0,93

Tabela 21. PKUDOS- Apenas fórmula metabólica (Ano 5-6)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,62	0,00	0,00	0,38
P. controlado	0,00	0,45	0,55	0,00
Descontrolado	0,00	0,06	0,94	0,00
Assintomático	0,10	0,00	0,00	0,90

As probabilidades de transição durante o período de 6 anos de exposição para o braço de "KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) + fórmula metabólica" são mostradas nas Tabelas 22 a 27 abaixo.

Tabela 22. PKUDOS- KUVAN® (dicloridrato de sapropterina)+ fórmula metabólica (Ano 0-1)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,47	0,32	0,07	0,14
P. controlado	0,67	0,33	0,00	0,00
Descontrolado	0,00	0,25	0,50	0,25
Assintomático	0,18	0,10	0,35	0,37

Tabela 23. PKUDOS- KUVAN® (dicloridrato de sapropterina)+ fórmula metabólica (Ano 1-2)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,81	0,00	0,00	0,19
P. controlado	0,00	0,64	0,36	0,00
Descontrolado	0,00	0,12	0,88	0,00
Assintomático	0,20	0,00	0,00	0,80

Tabela 24. PKUDOS- KUVAN® (dicloridrato de sapropterina)+ fórmula metabólica (Ano 2-3)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,73	0,00	0,00	0,27
P. controlado	0,00	0,82	0,18	0,00
Descontrolado	0,00	0,16	0,84	0,00
Assintomático	0,15	0,00	0,00	0,85

Tabela 25. PKUDOS- KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)+ fórmula metabólica (Ano 3-4)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,64	0,00	0,00	0,36
P. controlado	0,00	0,55	0,45	0,00
Descontrolado	0,00	0,11	0,89	0,00
Assintomático	0,09	0,00	0,00	0,91

Tabela 26. PKUDOS- KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)+ fórmula metabólica (Ano 4-5)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,77	0,00	0,00	0,23
P. controlado	0,00	0,52	0,48	0,00
Descontrolado	0,00	0,15	0,85	0,00
Assintomático	0,17	0,00	0,00	0,83

Tabela 27. PKUDOS- KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)+ fórmula metabólica (Ano 5-6)

	Controlado	Parcialmente controlado	Descontrolado	Assintomático
Controlado	0,58	0,00	0,00	0,42
P. controlado	0,00	0,21	0,79	0,00
Descontrolado	0,00	0,13	0,87	0,00
Assintomático	0,07	0,00	0,00	0,93

O modelo assume que os pacientes continuaram na mesma distribuição nos estados de saúde após o 6º ano de exposição.

3.1.9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)

Os valores de utilidade incluídos no modelo foram obtidos por meio de um consenso com especialistas clínicos internacionais, cujos resultados foram resumidos em um relatório escrito⁽⁷⁸⁾. As utilidades do estado de saúde foram registradas por meio de 2 instrumentos: SF-6D e EQ5D-5L para adultos ou EQ5D-Y para crianças. Os valores de utilidade gerados para adultos e crianças são apresentados na Tabela 28 e 29 abaixo.

Tabela 28. Utilidades de estado da saúde para adultos

	SF6D		EQ5D-5Y	
	Média	DP	Média	DP
Controlado	0,89	0,05	0,96	0,08
P. controlado	0,67	0,02	0,79	0,07
Descontrolado	0,65	0,08	0,8	0,15
Assintomático	0,79	0,09	0,94	0,08
Feminino- Descontrolado	0,580	0,02	0,74	0,08

Fonte: Lloyd 2017⁽⁷⁸⁾

Tabela 29. Utilidades de estado da saúde para crianças

	EQ5D-Y	
	Média	DP
Controlado	0,96	0,07
P. controlado	0,74	0,13
Descontrolado	0,76	0,07
Assintomático	0,94	0,08

Fonte: Lloyd 2017⁽⁷⁸⁾

3.1.10. Estimativa de recursos despendidos e de custos

Os seguintes custos foram considerados no modelo:

- Custo de aquisição do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)
- Custo da fórmula metabólica

- Custo do teste de responsividade
- Custo de consultas com Clínico Geral/pediatra
- Custo consultas com especialistas (geneticista e/ou neurologista)
- Custo de internação

a) Custo de aquisição de KUVAN® (dicloridrato de sapropterina)

O preço do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) utilizado nessa análise foi o de R\$ 83,12 por comprimido, que é o preço proposto pela empresa detentora do registro para a incorporação. A dose do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) é baseada no peso corporal do paciente. Para obter a média de peso dos pacientes por idade, foram consultados dados do IBGE de 2008 (<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>) e desenvolvida para o modelo uma tabela padrão de peso por idade. Ainda, foi considerado na análise uma taxa de aderência de 75% após 1 ano de tratamento.

A Tabela 30 apresenta o custo de aquisição do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) com base na idade e no peso corporal de 5 a 100 anos. Também foi considerado 50% da população como masculina e 50% como feminina.

Tabela 30. Custo de aquisição do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) com base na idade e nos pesos corporais de 5 a 100 anos.

Idade	Peso		Total mg por dia		Nº comprimidos por dia		Custo anual	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
5	19,9	19,6	298,5	294	3	3	R\$ 91.016,40	R\$ 91.016,40
6	22,2	22,2	333	333	3	3	R\$ 91.016,40	R\$ 91.016,40
7	25,1	24,9	376,5	373,5	4	4	R\$ 121.355,20	R\$ 121.355,20
8	27,7	27,7	415,5	415,5	4	4	R\$ 121.355,20	R\$ 121.355,20
9	31,6	31,7	474	475,5	5	5	R\$ 151.694,00	R\$ 151.694,00
10	33,4	34,3	501	514,5	5	5	R\$ 151.694,00	R\$ 151.694,00
11	36,8	39,5	552	592,5	6	6	R\$ 182.032,80	R\$ 182.032,80
12	42	44,2	630	663	6	7	R\$ 182.032,80	R\$ 212.371,60
13	47,4	47,9	711	718,5	7	7	R\$ 212.371,60	R\$ 212.371,60
14	52,3	50	784,5	750	8	8	R\$ 242.710,40	R\$ 242.710,40
15	57	52,6	855	789	9	8	R\$ 273.049,20	R\$ 242.710,40
16	60,1	53,3	901,5	799,5	9	8	R\$ 273.049,20	R\$ 242.710,40
17	63,1	54,1	946,5	811,5	9	8	R\$ 273.049,20	R\$ 242.710,40
18	65,3	55,4	979,5	831	10	8	R\$ 303.388,00	R\$ 242.710,40
19	65,9	56,2	988,5	843	10	8	R\$ 303.388,00	R\$ 242.710,40
20	69,4	57,8	1041	867	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
21	69,4	57,8	1041	867	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
22	69,4	57,8	1041	867	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
23	69,4	57,8	1041	867	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
24	69,4	57,8	1041	867	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
25	72,7	60,5	1090,5	907,5	11	9	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
26	72,7	60,5	1090,5	907,5	11	9	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
27	72,7	60,5	1090,5	907,5	11	9	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
28	72,7	60,5	1090,5	907,5	11	9	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
29	72,7	60,5	1090,5	907,5	11	9	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
30	74,2	62	1113	930	11	9	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20

31	74,2	62	1113	930	11	9	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
32	74,2	62	1113	930	11	9	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
33	74,2	62	1113	930	11	9	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
34	74,2	62	1113	930	11	9	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
35	74,6	63,8	1119	957	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
36	74,6	63,8	1119	957	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
37	74,6	63,8	1119	957	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
38	74,6	63,8	1119	957	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
39	74,6	63,8	1119	957	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
40	74,6	63,8	1119	957	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
41	74,6	63,8	1119	957	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
42	74,6	63,8	1119	957	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
43	74,6	63,8	1119	957	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
44	74,6	63,8	1119	957	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
45	74,6	65,1	1119	976,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
46	74,6	65,1	1119	976,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
47	74,6	65,1	1119	976,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
48	74,6	65,1	1119	976,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
49	74,6	65,1	1119	976,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
50	74,6	65,1	1119	976,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
51	74,6	65,1	1119	976,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
52	74,6	65,1	1119	976,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
53	74,6	65,1	1119	976,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
54	74,6	65,1	1119	976,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
55	73,1	65,3	1096,5	979,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
56	73,1	65,3	1096,5	979,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
57	73,1	65,3	1096,5	979,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
58	73,1	65,3	1096,5	979,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
59	73,1	65,3	1096,5	979,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
60	73,1	65,3	1096,5	979,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
61	73,1	65,3	1096,5	979,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00

62	73,1	65,3	1096,5	979,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
63	73,1	65,3	1096,5	979,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
64	73,1	65,3	1096,5	979,5	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
65	70,3	63,4	1054,5	951	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
66	70,3	63,4	1054,5	951	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
67	70,3	63,4	1054,5	951	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
68	70,3	63,4	1054,5	951	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
69	70,3	63,4	1054,5	951	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
70	70,3	63,4	1054,5	951	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
71	70,3	63,4	1054,5	951	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
72	70,3	63,4	1054,5	951	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
73	70,3	63,4	1054,5	951	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
74	70,3	63,4	1054,5	951	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
75	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
76	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
77	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
78	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
79	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
80	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
81	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
82	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
83	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
84	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
85	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
86	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
87	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
88	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
89	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
90	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
91	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
92	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20

93	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
94	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
95	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
96	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
97	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
98	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
99	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
100	66,8	59,2	1002	888	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20

b) Custos do comparador - Fórmula metabólica

O custo do comparador é composto por dois elementos: o custo dos alimentos livres de fenilalanina e o custo dos suplementos proteicos. Como esta análise é para a perspectiva do SUS, não foi considerado o custo de alimentos livres de fenilalanina.

Segundo atual PCDT atual de fenilcetonúria⁽⁹⁾, cada faixa etária precisa de uma quantidade de suplementação de proteína com base em formulas metabólicas (tabela 31).

Tabela 31. Quantidade necessária de suplementação de proteína

Idade	Proteína da fórmula metabólica (g/kg de peso/dia)
3 a 10	1,70
11 a 14	1,25
acima 14	0,80

Para mensuração do custo da suplementação de aminoácidos, foi utilizado o custo apresentado no relatório da CONITEC de nº 402 (Sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria, de dezembro de 2018)

- De 1 a 8 anos de idade: 60g por 100 g do produto
- Acima de 8 anos de idade: 65g por 100 g do produto

Com base nessa informação, foi estimado quantas gramas de proteína tem nas fórmulas (tabela 31). Para o cálculo do custo por paciente, foi utilizada uma tabela padrão de peso por idade, segundo dados do IBGE de 2008 (<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>) (tabela 33). Também foi estimado que a mesma distribuição etária da população, segundo IBGE, será a distribuição do paciente com fenilcetonúria. Foi considerado que 50% da população como masculina e 50% como feminina.

Tabela 32. Preço da formula de aminoácido

Idade	Quantidade de proteína (g)	Preço da formula
1 a 8	300	R\$ 180,00
mais que 8	350	R\$ 150,00

Tabela 33. Custo do tratamento anual com suplementação por faixa etária, considerando 100% de adesão

Idade	Custo da suplementação
5	R\$7.677,50
6	R\$8.510,00
7	R\$9.620,00
8	R\$10.730,00
9	R\$9.150,00
10	R\$9.750,00
11	R\$8.100,00
12	R\$9.150,00
13	R\$10.125,00
14	R\$10.875,00
15	R\$7.500,00
16	R\$7.650,00
17	R\$7.950,00
18	R\$8.175,00
19	R\$8.325,00
20	R\$8.625,00
21	R\$8.625,00
22	R\$8.625,00
23	R\$8.625,00
24	R\$8.625,00
25	R\$9.075,00
26	R\$9.075,00
27	R\$9.075,00
28	R\$9.075,00
29	R\$9.075,00
30	R\$9.225,00
31	R\$9.225,00
32	R\$9.225,00
33	R\$9.225,00
34	R\$9.225,00
35	R\$9.450,00
36	R\$9.450,00
37	R\$9.450,00

38	R\$9.450,00
39	R\$9.450,00
40	R\$9.450,00
41	R\$9.450,00
42	R\$9.450,00
43	R\$9.450,00
44	R\$9.450,00
45	R\$9.525,00
46	R\$9.525,00
47	R\$9.525,00
48	R\$9.525,00
49	R\$9.525,00
50	R\$9.525,00
51	R\$9.525,00
52	R\$9.525,00
53	R\$9.525,00
54	R\$9.525,00
55	R\$9.375,00
56	R\$9.375,00
57	R\$9.375,00
58	R\$9.375,00
59	R\$9.375,00
60	R\$9.375,00
61	R\$9.375,00
62	R\$9.375,00
63	R\$9.375,00
64	R\$9.375,00
65	R\$9.075,00
66	R\$9.075,00
67	R\$9.075,00
68	R\$9.075,00
69	R\$9.075,00
70	R\$9.075,00
71	R\$9.075,00
72	R\$9.075,00
73	R\$9.075,00

74	R\$9.075,00
75	R\$8.625,00
76	R\$8.625,00
77	R\$8.625,00
78	R\$8.625,00
79	R\$8.625,00
80	R\$8.625,00
81	R\$8.625,00
82	R\$8.625,00
83	R\$8.625,00
84	R\$8.625,00
85	R\$8.625,00
86	R\$8.625,00
87	R\$8.625,00
88	R\$8.625,00
89	R\$8.625,00
90	R\$8.625,00
91	R\$8.625,00
92	R\$8.625,00
93	R\$8.625,00
94	R\$8.625,00
95	R\$8.625,00
96	R\$8.625,00
97	R\$8.625,00
98	R\$8.625,00
99	R\$8.625,00
100	R\$8.625,00

c) Custo do teste de responsividade

O custo do teste de responsividade ao KUVAN® (dicloridrato de soproterina) foi considerado para o braço “só fórmula”, sendo o custo composto por uma dose única de 20 mg/Kg para meninas com 13 anos de idade, conforme recomendado no PCDT. Portanto um custo do teste de R\$ 867,95 por paciente.

Para o braço “KUVAN + fórmula” foi considerado o teste de 7 dias de duração para toda a coorte que inicia no modelo, com dose de 20 mg/Kg/dia. Gerando um custo de R\$ 2.327,36 por paciente.

d) Outros custos de uso de recursos

O uso de outros recursos e seus respectivos custos correspondentes levados em consideração na análise incluem: consulta com clínico geral, consultas ambulatoriais e consultas especializadas.

Tabela 34. Outros custos de uso de recursos

Recurso	Preço	Referência
Custo de uma consulta com Clínico Geral	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Custo de uma consulta com especialista	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Custo por dia de leito- Paciente fenilcetonúria sem complicações	R\$ 44,22	03.01.06.008-8 - DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA MEDICA

As unidades de uso de recursos também foram derivadas de um exercício de painel Delphi realizado com especialistas clínicos brasileiros e são apresentadas a seguir. As tabelas 35, 36 e 37 apresentam o total de consultas com clínico geral, consultas ambulatoriais e especializadas e as internações hospitalares para adultos, respectivamente.

As tabelas 38, 39 e 40 apresentam o total de consultas com Clínico Geral, consultas ambulatoriais e especializadas e as internações hospitalares para crianças, respectivamente.

Tabela 35. Consultas com clínicos gerais - Adultos

Controlado	2
P. controlado	2
Descontrolado	2
Assintomático	2

Tabela 36. Consultas especialistas - Adultos

Controlado	2
P. controlado	2
Descontrolado	2
Assintomático	2

Tabela 37. Internações - Adultos

Controlado	0
P. controlado	0
Descontrolado	0
Assintomático	0

Tabela 38. Consultas com Clínicos Gerais – Crianças

	De 4 a 12 anos	Acima de 12 anos
Controlado	3	2
P. controlado	3	2
Descontrolado	12	12
Assintomático	3	2

Tabela 39. Consultas especialistas- Crianças

Controlado	0
P. controlado	0
Descontrolado	0
Assintomático	0

Tabela 40. Internações – Crianças

Controlado	0
P. controlado	0
Descontrolado	0
Assintomático	0

Os especialistas brasileiros afirmam que dificilmente um paciente com FNC será internado. Mas isso acontece, principalmente, pelo fato do paciente não ter um seguimento adequado.

3.1.11. Faixa de custo utilidade

No Brasil não há, oficialmente, uma faixa de custo-utilidade incremental para a aceitação de uma intervenção de saúde. Porém, o Ministério da Saúde recomenda que as análises econômicas apresentadas incluam nas curvas de aceitabilidade faixas amplas de análise, incluindo o valor de uma a três vezes o produto interno bruto per capita do país por QALY⁽⁷⁵⁾.

Para a análise consideramos dois níveis de “valor limite”: o valor de um produto interno bruto per capita (R\$ 32.747,00; valor referente ao ano de 2018, segundo as contas trimestrais publicadas pelo IBGE, disponível em https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/2121/cnt_2018_4tri.pdf) e três vezes o valor do produto interno bruto per capita (R\$ 98.241,00).

Deste modo, um procedimento em saúde com razão de custo-utilidade incremental menor que R\$ 98.241,00 é considerado custo-efetivo e caso a razão de custo-utilidade incremental seja menor que o valor de um PIB per capita, a intervenção é considerada “muito” custo-efetiva, segundo os critérios da OMS, no Brasil.

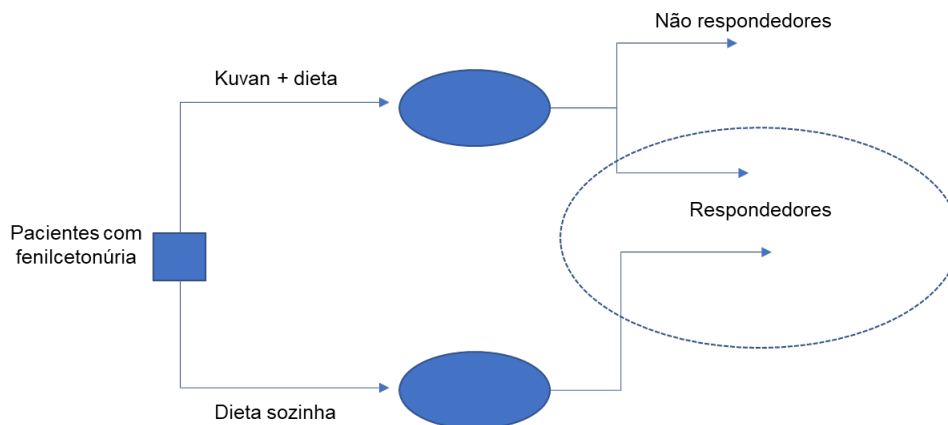
3.1.12. Método de modelagem

Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido no Excel[®] avaliando a custo-utilidade do " KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina) em conjunto com fórmula metabólica" versus "apenas fórmula metabólica + teste de responsividade" em pacientes com FNC. O modelo desenvolvido é um modelo de tipo Markov baseado em coorte, usando ciclos de um ano que permitem que uma coorte hipotética de pacientes com fenilcetonúria seja tratada com uma " fórmula metabólica " ou com “KUVAN[®] (dicloridrato de sapropterina)+ fórmula metabólica”. O modelo assume que uma coorte de 1.000 pacientes entra no modelo por meio da árvore de decisão, onde são designados para os grupos de tratamento.

Após um teste de resposta, conforme recomendado no PCDT de FNC, apenas os respondedores (redução $\geq 30\%$ nos níveis de Fenilalanina no sangue) passam para a parte recursiva de Markov do modelo. Um diagrama do modelo é apresentado na figura abaixo

(figura 4). Vale ressaltar que para o braço fórmula metabólica foi adicionado o custo do teste de resposta para as meninas com 13 anos.

Figura 4. Diagrama da Árvore de decisão

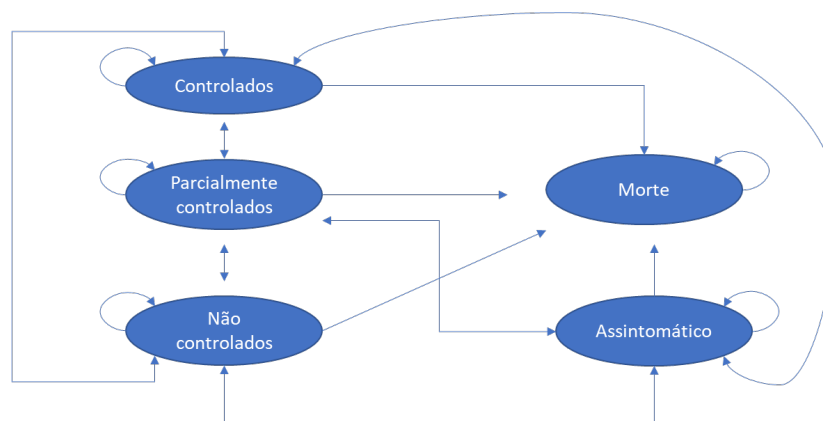


3.1.12.1. Estados de saúde

Existem cinco estados de saúde (Figura 5) no modelo de Markov definido de acordo com as diretrizes para fenilcetonúria europeias⁽⁷⁹⁾ (ver Tabela 38 para a definição dos estados de saúde). Eles são:

- Controlado
- Parcialmente controlado
- Pacientes descontrolados
- Assintomático
- Morte

Figura 5. Estados da saúde no modelo econômico



Os pacientes começam em um dos estados de saúde: controlados, parcialmente controlados, descontrolados ou assintomáticos e podem se mover entre esses estados ou para o estado de morte. O estado de saúde da morte é o estado absoritivo. (tabela 41)

Tabela 41. Definição de estados de saúde no modelo

Estados de saúde	Descrição
Controlado	Fenilalanina no valor de referência e sem sintomas
Parcialmente controlado	Fenilalanina no valor de referência com sintomas
Descontrolado	Fenilalanina fora do valor de referência com sintomas
Assintomático	Fenilalanina fora do valor de referência e sem sintomas
Morte	Estado absoritivo

Os níveis de fenilalanina alvo de acordo com as diretrizes de fenilcetonúria europeias são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 42. Níveis alvo de Fenilalanina

População de pacientes	Nível alvo de Fenilalanina no sangue
<12 anos de idade	120-360 μmolL^{-1}
Fenilcetonúria maternal	120-360 μmolL^{-1}
≥ 12 anos de idade	120-600 μmolL^{-1}

Fonte: van Wegberg et al.⁽⁷⁹⁾

Os sintomas considerados para esta análise foram aqueles identificados como os sintomas mais comuns de fenilcetonúria em Bilder 2016⁽³⁴⁾. Estes sintomas são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 43. Sintomas considerados para análise

Sintomas	Descrição
Sintomas neurológicos	Tremores, epilepsia / convulsões
Sintomas psicológicos	Inatenção, Hiperatividade, Ansiedade, Depressão
Sintomas neuro-cognitivos	Inatenção, flexibilidade cognitiva, controle inibitório, memória de trabalho

Os pacientes foram separados dentro dos estados de saúde, conforme dados de especialistas internacionais, sendo 70% parcialmente controlado, 14% não controlado e 16% assintomático.

3.1.13. Pressupostos do modelo

Os pressupostos do modelo são:

- Os dados de utilidade são baseados em opinião de especialistas internacionais
- O uso de recursos em saúde é baseado em opinião de especialistas brasileiros
- As probabilidades de transição:
 - Foram derivadas dos dados do registro PKUDOS, sendo que para obter as probabilidades, foram combinados dados da idade e os valores de fenilalanina no sangue
 - Os dados do estudo clínico PKUDOS permitiram o cálculo das probabilidades em até 6 anos; após 6 anos, foi assumido que a probabilidade é a mesma do ano 6.

3.1.14. Métodos analíticos de apoio

3.1.14.1. Análise univariável

Análises de sensibilidade univariadas foram realizadas em torno do caso base. Sempre que possível nas análises, utilizaram-se os intervalos de confiança superior e inferior a 95%, e

os intervalos interquartil superior e inferior. Onde esses valores não estavam disponíveis, um valor médio arbitrário +/- 20% foi utilizado.

A lista de parâmetros, a média e os valores superior e inferior utilizados na análise de sensibilidade determinística são apresentados abaixo na Tabela 44.

Tabela 44. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetros	Valores	Inferior	Superior
Preço do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina)	R\$ 83,12	R\$ 74,81	R\$ 91,43
Custo de consulta clínico geral	R\$ 10,00	R\$ 9,00	R\$ 11,00
Custo de consulta com especialista	R\$ 10,00	R\$ 9,00	R\$ 11,00
Utilidade: Criança: Controlado	0,96	0,86	0,99
Utilidade: Criança: P. controlado	0,74	0,67	0,81
Utilidade: Criança: Descontrolado	0,76	0,68	0,84
Utilidade: Criança: Assintomático	0,94	0,85	1,03
Utilidade: Adultos: Controlado	0,96	0,86	1,00
Utilidade: Adultos: P. controlado	0,79	0,71	0,87
Utilidade: Adultos: Descontrolado	0,80	0,72	0,88
Utilidade: Adultos: Assintomático	0,94	0,85	1,00
Taxa de resposta	0,33	0,20	0,40
Taxa de desconto	0,05	0,00	0,10
Dose de KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) 5-12 anos	15,00	10,00	20,00
Dose de KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) 13-17 anos	15,00	10,00	20,00
Dose de KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) +18 anos	15,00	15,00	20,00
Proporção de pacientes no início do estudo: Controlled_5-12	0,70	0,63	0,77
Proporção de pacientes no início do estudo: P. controlled_5-12	0,00	0,00	0,00
Proporção de pacientes no início do estudo: Uncontrolled_5-12	0,14	0,13	0,15
Proporção de pacientes no início do estudo: Assintomático_5-12	0,16	0,14	0,17
Proporção de pacientes no início do estudo: Controlled_13-17	0,46	0,42	0,51
Proporção de pacientes no início do estudo: P. controlled_13-17	0,00	0,00	0,00
Proporção de pacientes no início do estudo: Uncontrolled_13-17	0,46	0,42	0,51
Proporção de pacientes na linha de base: assintomática_13-17	0,08	0,07	0,08
Proporção de pacientes no início do estudo: controlada_18 +	0,17	0,16	0,19
Proporção de pacientes no início do estudo: P. controlled_18 +	0,08	0,07	0,09
Proporção de pacientes no início do estudo: Uncontrolled_18 +	0,51	0,46	0,56
Proporção de pacientes no início do estudo: Assintomática_18 +	0,24	0,21	0,26

3.1.14.2. Análise de sensibilidade probabilística

A incerteza dos parâmetros é explorada por meio da análise de sensibilidade probabilística, pela qual todos os parâmetros recebem distribuições e são variados ao mesmo tempo. Foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo. Os resultados foram traçados nos planos de custo-efetividade e curvas de aceitabilidade de custo-efetividade.

A lista de parâmetros e as distribuições utilizadas nesta análise de sensibilidade são apresentadas abaixo na Tabela 45.

Tabela 45. Variáveis e distribuições usadas na análise de sensibilidade probabilística

Parâmetros	Valores	Distribuição	Superior	Inferior
Preço do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)	R\$ 83,12	Gamma	R\$91,43	R\$74,81
Custo de consulta clínico geral	R\$ 10,00	Gamma	R\$ 11,00	R\$ 9,00
Custo de consulta com especialista	R\$ 10,00	Gamma	R\$11,00	R\$ 9,00
Utilidade: Criança: Controlado	0,96	Beta	1,00	0,86
Utilidade: Criança: P. controlado	0,74	Beta	0,81	0,67
Utilidade: Criança: Descontrolado	0,76	Beta	0,84	0,68
Utilidade: Criança: Assintomático	0,94	Beta	1,03	0,85
Utilidade: Adultos: Controlado	0,96	Gamma	1,00	0,86
Utilidade: Adultos: P. controlado	0,79	Beta	0,87	0,71
Utilidade: Adultos: Descontrolado	0,80	Beta	0,88	0,72
Utilidade: Adultos: Assintomático	0,94	Beta	1,00	0,85
Taxa de resposta	0,33	Lognormal	0,40	0,20
Proporção de pacientes na baseline: Controlado 0-4	0,70	Beta	0,77	0,63
Proporção de pacientes na baseline: Parcialmente controlado 0-4	0,01	Beta	0,01	0,01
Proporção de pacientes na baseline: Não controlado 0-4	0,14	Gamma	0,15	0,13
Proporção de pacientes na baseline: Assintomático 0-4	0,16	Beta	0,17	0,14
Dose de KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) 0-4 anos	15,00	Gamma	20,00	10,00
Dose de KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) 5-12 anos	15,00	Gamma	20,00	10,00
Dose de KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) 13-17 anos	15,00	Gamma	20,00	10,00
Dose de KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) +18 anos	15,00	Gamma	20,00	10,00
Proporção de pacientes no início do estudo: Controlled 5-12	0,70	Beta	0,77	0,63
Proporção de pacientes no início do estudo: P. controlled 5-12	0,01	Beta	0,01	0,01
Proporção de pacientes no início do estudo: Uncontrolled 5-12	0,14	Gamma	0,15	0,13
Proporção de pacientes no início do estudo: Assintomático 5-12	0,16	Beta	0,17	0,14
Proporção de pacientes no início do estudo: Controlled 13-17	0,46	Beta	0,51	0,42
Proporção de pacientes no início do estudo: P. controlled 13-17	0,01	Beta	0,01	0,01
Proporção de pacientes no início do estudo: Uncontrolled 13-17	0,46	Beta	0,51	0,42
Proporção de pacientes na linha de base: assintomática 13-17	0,08	Beta	0,08	0,07
Proporção de pacientes no início do estudo: controlada 18 +	0,17	Beta	0,19	0,16
Proporção de pacientes no início do estudo: P. controlled 18 +	0,08	Beta	0,09	0,07

Proporção de pacientes no início do estudo: Uncontrolled_18 +	0,51	Beta	0,56	0,46
Proporção de pacientes no início do estudo: Assintomática_18 +	0,24	Beta	0,26	0,21

3.2. Resultados

3.2.1. Caso base

De acordo com o modelo adaptado para todos os pacientes elegíveis, a utilização do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) + fórmula metabólica quando comparada com a fórmula metabólica sozinha, resulta em 4.882,34 QALYs a um custo total de R\$ 999.841.600,08, e para dieta com restrição proteica sozinha resulta em 4.090,30 QALYs a um custo total de R\$ 47.001.953,59 (Tabela 46).

Tabela 46. Resultado da análise de custo-efetividade

	KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) + fórmula metabólica	Fórmula metabólica
Custo do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)	R\$914.849.001,36	
Custo da dieta	R\$27.802.732,73	R\$46.646.119,10
Custos médicos	R\$170.125,33	R\$368.886,49
Custo total	R\$942.821.859,42	R\$47.001.953,59
Diferença de custo	R\$895.819.905,83	
QALYs	4882,34	4090,30
Diferença de QALYs	792,03	
ICER/QALY	R\$1.131.036,29	

3.2.2. Análise de Sensibilidade univariável

Para a custo-utilidade, de acordo com o modelo desenvolvido, o parâmetro que mais alterou o resultado foi a taxa de desconto.

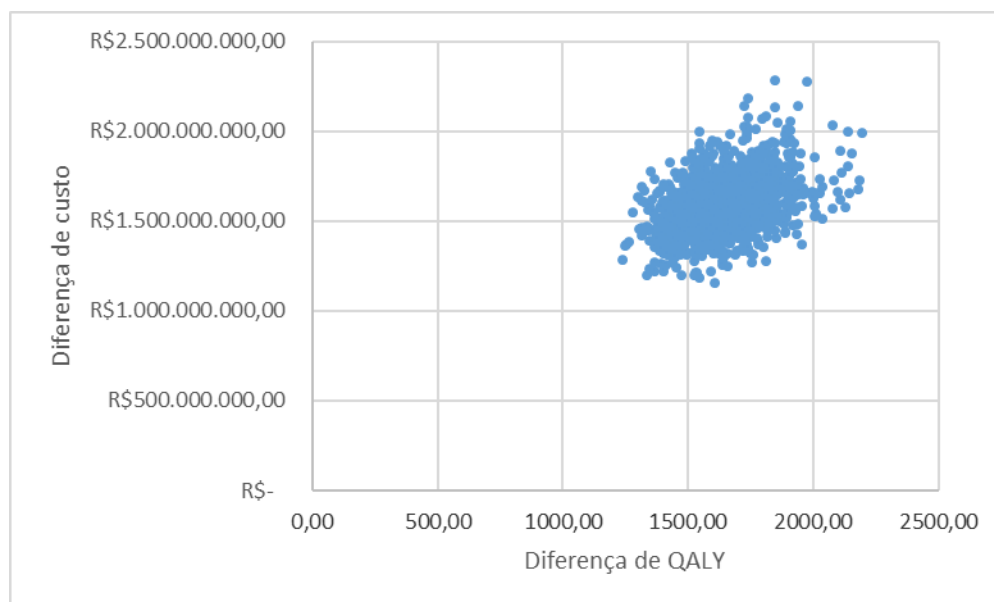
Tabela 47. Análise de sensibilidade univariável

Parâmetros	Inferior	Superior	Diferença
Taxa de desconto	R\$1.477.127,14	R\$1.024.954,71	R\$452.172,43
Preço do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)	R\$1.084.212,58	R\$1.329.107,12	R\$244.894,54
Proporção de controlados com idade de 5-12	R\$1.200.750,83	R\$1.211.841,15	R\$11.090,32
Proporção de assintomáticos com idade de 5-12	R\$1.209.622,07	R\$1.203.803,54	R\$5.818,52
Proporção descontrolado com idade de 5-12	R\$1.209.287,52	R\$1.204.115,86	R\$5.171,66
Taxa de resposta	R\$1.206.478,95	R\$1.206.708,56	R\$229,61
Custo consulta clínico geral	R\$1.206.685,99	R\$1.206.633,71	R\$52,27

3.2.3. Sensibilidade probabilística

Ao realizar a análise de sensibilidade probabilística verificou-se que em 100% das iterações dos valores do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) encontra-se no primeiro quadrante, e está acima do limiar de custo-efetividade por QALY. KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) + fórmula metabólica em relação a fórmula metabólica apresenta uma custo-utilidade média de R\$973.055,68 de após 1.000 iterações (figura 6).

Figura 6. Custo-utilidade KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) + dieta restrita em relação a dieta restrita após 1.000 simulações



3.3. Discussão

Existem pacientes com fenilcetonúria que, apesar do tratamento atual com dieta, não conseguem alcançar um controle ideal de fenilalanina no sangue, levando a deficiências neurológicas, psicológicas e neurocognitivas. Estudos publicados destacam o esforço significativo que esses pacientes têm no seu cotidiano além de terem uma má qualidade de vida.⁽⁵³⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁷³⁾⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾ O ônus da doença dos pacientes, de seus cuidadores e da sociedade em geral é significativo e esses pacientes precisam de suporte adicional.

Os resultados do caso base do modelo de custo-efetividade ao comparar o tratamento do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) + fórmula metabólica quando comparada com a fórmula metabólica sozinha, resulta em 4.882,34 QALYs a um custo total de R\$942.821.859,42, e para dieta com restrição proteica sozinha resulta em 4.090,30 QALYs a um custo total de R\$ 47.001.953,59. Dessa forma, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI, ou ICER do inglês) resulta em R\$ R\$1.131.036,29/QALY ganho.

É importante ressaltar que, devido à perspectiva da presente análise ser do Sistema Único de Saúde, não estão sendo considerados os custos com a perda de produtividade decorrente dos impactos neurocognitivos que ocorrem nos estados de saúde “não

controlado” e “parcialmente controlado”. Estes custos seriam interessantes sob a perspectiva da sociedade. Dessa forma, é válido destacar que a presente análise não leva em conta todos os benefícios econômicos esperados com os melhores desfechos obtidos no braço KUVAN® (dicloridrato de sapropterina)

Estudos mostram que os benefícios clínicos do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) foram consistentemente demonstrados por meio de uma série de resultados que podem ser amplamente categorizados como melhorias neurológicas, de desfechos de qualidade de vida, melhorias nos níveis de Fenilalanina no sangue, capacidade de comer mais proteína natural (tolerância à Fenilalanina).

Desfechos de pacientes	Evidência de programa de desenvolvimento clínico que apoia os desfechos de paciente
Melhoria da função neurológica	Estudos de Fase 3: PKU-016 Estudos de Fase 3b: PKU-015
Redução dos níveis de Fenilalanina no sangue	Estudos de Fase 2: PKU-001 Estudos de Fase 3: PKU-003, PKU-004, PKU-006, PKU-016 Estudos de Fase 3b: PKU-015, PKU-008 Estudos de Fase 4: PKUDOS, PKUMOMS, KAMPER
Melhoria na capacidade de comer proteína natural (Tolerância à Fenilalanina)	Estudos de Fase 3: PKU-006 Estudos de Fase 3b: SPARK, PKU-015 Estudos de Fase 4: PKUDOS, KAMPER

O tratamento com KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) demonstra ser uma opção de tratamento clinicamente efetiva e com melhora do QALY da população geral.

Adicionalmente, conforme explorado na Seção 2.6, a segurança de longo prazo demonstrou que o medicamento é seguro, e que seus principais eventos adversos relatados na tabela 14 (dor de cabeça, vômitos, diarreia e infecções do trato respiratório) são administráveis⁽⁴⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

4. Impacto orçamentário

4.1. Métodos

Para a análise de impacto orçamentário do uso do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina), optou-se pela adoção de um modelo estático seguindo as orientações da Diretriz Brasileira de Impacto Orçamentário⁽⁸⁵⁾ que por sua vez adotou a diretriz da ISPOR.⁽⁸⁶⁾

O modelo estático de impacto orçamentário consiste na multiplicação simples do custo individual da nova intervenção pelo número de indivíduos com indicação de uso (para doenças crônicas) ou de episódios da doença com indicação de tratamento (para doenças agudas).⁽⁸⁵⁾

Este método de cálculo de impacto orçamentário foi escolhido por fornecer um maior grau de precisão para reproduzir as condições de mercado do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) e da doença ao longo de 5 anos de tratamento.

4.1.1. Definição da população

A população definida são os pacientes portadores de fenilcetonúria e hiperfenilalaninemia a partir de 5 anos de idade, tanto homens quanto mulheres.

Para a estimativa de pacientes foi utilizado como base os dados de demanda aferida segundo o relatório da CONITEC de nº 402 (Sopropterina para o tratamento da fenilcetonúria, de dezembro de 2018)⁽²¹⁾. O relatório apresenta o dado até o ano de 2023, então foi feita a projeção para o ano de 2025 (tabela 48).

Tabela 48. Estimativa de pacientes

Idades	2021	2022	2023	2024	2025
5	77	76	75	74	73
6	78	77	76	75	74
7	91	93	94	96	97
8	83	83	84	95	98
9	116	123	129	136	142
10	109	116	123	130	137
11	119	128	137	146	155
12	79	83	87	91	95
13	35	30	26	21	16
14	42	38	34	30	26
15	52	50	48	46	44
16	53	51	49	47	45
17	79	83	87	91	94
18	79	83	88	93	97
19	83	90	96	103	109
20-24	243	255	266	278	289
25-29	186	201	216	231	246
30-34	85	87	90	93	95
35-44	100	110	120	131	141
45-54	5	6	6	7	7
55-64	3	3	3	4	5
65-74	1	1	1	1	2
75 ou mais	0	0	0	0	0
Total	1.798	1.867	1.935	2.014	2.087

4.1.2. Tecnologias consideradas

Para o cenário proposto as tecnologias utilizadas foram KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) + fórmula metabólica versus o cenário atual que consiste somente no uso da fórmula metabólica + teste de responsividade em meninas de 13 anos.

4.1.3. Descrição do cenário atual

Os pacientes hoje utilizam a fórmula metabólica, além do teste de responsividade ao KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) em meninas com 13 anos de idade. Esse modelo é

conservador por não considerar o uso do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) já utilizado como tratamento para as pacientes responsivas e que estejam em período periconcepcional ou gestando.

O teste de responsividade ao KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) que foi considerado é o de dose única de 20 mg/Kg para meninas com 13 anos de idade, conforme recomendado no PCDT.

4.1.4. Descrição do cenário proposto

Para o cenário proposto foi considerado que os pacientes com fenilcetonúria recebem fórmula metabólica e aqueles que são respondedores ao KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) fazem o uso desse tratamento. Em relação ao teste de responsividade, está sendo proposto o teste de 7 dias de duração para toda a coorte, com dose de 20 mg/Kg/dia.

Para esse cenário foi considerado um *Market Share* do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina), considerando o uso na população responsiva aumentando a cada ano (Tabela 49). Esta curva de aumento de uso (*Market share*) visa simular os processos esperados no mundo real após a incorporação do medicamento, incluindo identificação dos pacientes e a própria prescrição do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina) por parte dos médicos, e foi baseada na experiência internacional com o produto e em outros medicamentos para doenças raras incorporados ao SUS.

Tabela 49. *Market share* do uso do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina)

	2021	2022	2023	2024	2025
Proporção de uso	15%	30%	45%	55%	60%

Este cenário é esperado pois os serviços médicos atualmente não têm acesso ou experiência com KUVAN® (dicloridrato de sapropterina), diferentemente de outros medicamentos incorporados após serem amplamente acessíveis via rede privada ou ações judiciais, casos em que a transição para o acesso público ocorre rapidamente. De qualquer forma, por ser uma premissa estimada, a curva de *Market share* é variada nos Cenários alternativos apresentados na análise de sensibilidade.

4.1.5. Perspectiva da análise

A perspectiva primária do estudo foi a do sistema de saúde público do Brasil (SUS – Sistema Único de Saúde).

4.1.6. Horizonte temporal da análise

O período avaliado foi de cinco anos (2021-2025), conforme recomendado pela Diretriz Brasileira de Avaliação de Impacto Orçamentário⁽⁸⁵⁾.

4.1.7. Custos

Os seguintes custos foram considerados no modelo:

- Custo de aquisição do KUVAN[®] (dicloridrato de sopropterina)
- Custo da fórmula metabólica
- Custo do teste de responsividade

e) Custo de aquisição de KUVAN[®] (dicloridrato de sopropterina)

O preço do KUVAN[®] (dicloridrato de sopropterina) utilizado nessa análise foi o de R\$ 83,12 por comprimido, que é o preço proposto pela empresa detentora do registro para a incorporação. A dose do KUVAN[®] (dicloridrato de sopropterina) é baseada no peso corporal do paciente. Para obter a média de peso dos pacientes por idade, foram consultados dados do IBGE de 2008 (<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>) e desenvolvida para o modelo uma tabela padrão de peso por idade. Ainda, foi considerado na análise uma taxa de aderência de 75% após 1 ano de tratamento.

A Tabela 50 apresenta o custo de aquisição do KUVAN[®] (dicloridrato de sopropterina) com base na idade e no peso corporal de 5 a 100 anos. Também foi considerado 50% da população como masculina e 50% como feminina.

Tabela 50. Custo de aquisição do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) com base na idade e nos pesos corporais de 5 a 100 anos.

Idade	Peso		Total mg por dia		Nº comprimidos por dia		Custo anual	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
5	19,9	19,6	298,5	294	3,00	3,00	R\$ 91.016,40	R\$ 91.016,40
6	22,2	22,2	333	333	3,00	3,00	R\$ 91.016,40	R\$ 91.016,40
7	25,1	24,9	376,5	373,5	4,00	4,00	R\$ 121.355,20	R\$ 121.355,20
8	27,7	27,7	415,5	415,5	4,00	4,00	R\$ 121.355,20	R\$ 121.355,20
9	31,6	31,7	474	475,5	5,00	5,00	R\$ 151.694,00	R\$ 151.694,00
10	33,4	34,3	501	514,5	5,00	5,00	R\$ 151.694,00	R\$ 151.694,00
11	36,8	39,5	552	592,5	6,00	6,00	R\$ 182.032,80	R\$ 182.032,80
12	42	44,2	630	663	6,00	7,00	R\$ 182.032,80	R\$ 212.371,60
13	47,4	47,9	711	718,5	7,00	7,00	R\$ 212.371,60	R\$ 212.371,60
14	52,3	50	784,5	750	8,00	8,00	R\$ 242.710,40	R\$ 242.710,40
15	57	52,6	855	789	9,00	8,00	R\$ 273.049,20	R\$ 242.710,40
16	60,1	53,3	901,5	799,5	9,00	8,00	R\$ 273.049,20	R\$ 242.710,40
17	63,1	54,1	946,5	811,5	9,00	8,00	R\$ 273.049,20	R\$ 242.710,40
18	65,3	55,4	979,5	831	10,00	8,00	R\$ 303.388,00	R\$ 242.710,40
19	65,9	56,2	988,5	843	10,00	8,00	R\$ 303.388,00	R\$ 242.710,40
20	69,4	57,8	1041	867	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
21	69,4	57,8	1041	867	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
22	69,4	57,8	1041	867	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
23	69,4	57,8	1041	867	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
24	69,4	57,8	1041	867	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
25	72,7	60,5	1090,5	907,5	11,00	9,00	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
26	72,7	60,5	1090,5	907,5	11,00	9,00	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
27	72,7	60,5	1090,5	907,5	11,00	9,00	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
28	72,7	60,5	1090,5	907,5	11,00	9,00	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
29	72,7	60,5	1090,5	907,5	11,00	9,00	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
30	74,2	62	1113	930	11,00	9,00	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20

31	74,2	62	1113	930	11,00	9,00	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
32	74,2	62	1113	930	11,00	9,00	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
33	74,2	62	1113	930	11,00	9,00	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
34	74,2	62	1113	930	11,00	9,00	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
35	74,6	63,8	1119	957	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
36	74,6	63,8	1119	957	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
37	74,6	63,8	1119	957	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
38	74,6	63,8	1119	957	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
39	74,6	63,8	1119	957	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
40	74,6	63,8	1119	957	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
41	74,6	63,8	1119	957	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
42	74,6	63,8	1119	957	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
43	74,6	63,8	1119	957	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
44	74,6	63,8	1119	957	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
45	74,6	65,1	1119	976,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
46	74,6	65,1	1119	976,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
47	74,6	65,1	1119	976,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
48	74,6	65,1	1119	976,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
49	74,6	65,1	1119	976,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
50	74,6	65,1	1119	976,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
51	74,6	65,1	1119	976,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
52	74,6	65,1	1119	976,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
53	74,6	65,1	1119	976,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
54	74,6	65,1	1119	976,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
55	73,1	65,3	1096,5	979,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
56	73,1	65,3	1096,5	979,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
57	73,1	65,3	1096,5	979,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
58	73,1	65,3	1096,5	979,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
59	73,1	65,3	1096,5	979,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
60	73,1	65,3	1096,5	979,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
61	73,1	65,3	1096,5	979,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00

62	73,1	65,3	1096,5	979,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
63	73,1	65,3	1096,5	979,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
64	73,1	65,3	1096,5	979,5	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
65	70,3	63,4	1054,5	951	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
66	70,3	63,4	1054,5	951	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
67	70,3	63,4	1054,5	951	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
68	70,3	63,4	1054,5	951	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
69	70,3	63,4	1054,5	951	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
70	70,3	63,4	1054,5	951	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
71	70,3	63,4	1054,5	951	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
72	70,3	63,4	1054,5	951	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
73	70,3	63,4	1054,5	951	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
74	70,3	63,4	1054,5	951	11,00	10,00	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
75	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
76	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
77	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
78	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
79	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
80	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
81	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
82	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
83	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
84	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
85	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
86	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
87	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
88	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
89	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
90	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
91	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
92	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20

93	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
94	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
95	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
96	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
97	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
98	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
99	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
100	66,8	59,2	1002	888	10,00	9,00	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20

f) Custos do comparador - Fórmula metabólica

O custo do comparador é composto por dois elementos: o custo dos alimentos livres de fenilalanina e o custo dos suplementos proteicos. Como esta análise é para a perspectiva do SUS, não foi considerado o custo de alimentos livres de fenilalanina.

Segundo atual PCDT atual de fenilcetonúria⁽⁹⁾, cada faixa etária precisa de uma quantidade de suplementação de proteína com base em formulas metabólicas (tabela 51).

Tabela 51. Quantidade necessária de suplementação de proteína

Idade	Proteína da fórmula metabólica (g/kg de peso/dia)
3 a 10	1,70
11 a 14	1,25
acima 14	0,80

Para mensuração do custo da suplementação de aminoácidos, foi utilizado o custo apresentado no relatório da CONITEC de nº 402 (Sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria, de dezembro de 2018)

- De 1 a 8 anos de idade: 60g por 100 g do produto
- Acima de 8 anos de idade: 65g por 100 g do produto

Com base nessa informação, foi estimado quantas gramas de proteína tem nas fórmulas (tabela 52). Para o cálculo do custo por paciente, foi utilizada uma tabela padrão de peso por idade, segundo dados do IBGE de 2008 (<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>) (tabela 53). Também foi estimado que a mesma distribuição etária da população, segundo IBGE, será a distribuição do paciente com fenilcetonúria. Foi considerado que 50% da população como masculina e 50% como feminina.

Tabela 52. Preço da fórmula de aminoácido

Idade	Quantidade de proteína (g)	Preço da fórmula
1 a 8	300	R\$ 180,00
mais que 8	350	R\$ 150,00

Tabela 53. Custo do tratamento anual com suplementação por faixa etária

Idade	Custo da suplementação
5	R\$7.677,50
6	R\$8.510,00
7	R\$9.620,00
8	R\$10.730,00
9	R\$9.150,00
10	R\$9.750,00
11	R\$8.100,00
12	R\$9.150,00
13	R\$10.125,00
14	R\$10.875,00
15	R\$7.500,00
16	R\$7.650,00
17	R\$7.950,00
18	R\$8.175,00
19	R\$8.325,00
20	R\$8.625,00
21	R\$8.625,00
22	R\$8.625,00
23	R\$8.625,00
24	R\$8.625,00
25	R\$9.075,00
26	R\$9.075,00
27	R\$9.075,00
28	R\$9.075,00
29	R\$9.075,00
30	R\$9.225,00
31	R\$9.225,00
32	R\$9.225,00
33	R\$9.225,00
34	R\$9.225,00
35	R\$9.450,00
36	R\$9.450,00
37	R\$9.450,00
38	R\$9.450,00
39	R\$9.450,00

40	R\$9.450,00
41	R\$9.450,00
42	R\$9.450,00
43	R\$9.450,00
44	R\$9.450,00
45	R\$9.525,00
46	R\$9.525,00
47	R\$9.525,00
48	R\$9.525,00
49	R\$9.525,00
50	R\$9.525,00
51	R\$9.525,00
52	R\$9.525,00
53	R\$9.525,00
54	R\$9.525,00
55	R\$9.375,00
56	R\$9.375,00
57	R\$9.375,00
58	R\$9.375,00
59	R\$9.375,00
60	R\$9.375,00
61	R\$9.375,00
62	R\$9.375,00
63	R\$9.375,00
64	R\$9.375,00
65	R\$9.075,00
66	R\$9.075,00
67	R\$9.075,00
68	R\$9.075,00
69	R\$9.075,00
70	R\$9.075,00
71	R\$9.075,00
72	R\$9.075,00
73	R\$9.075,00
74	R\$9.075,00
75	R\$8.625,00

76	R\$8.625,00
77	R\$8.625,00
78	R\$8.625,00
79	R\$8.625,00
80	R\$8.625,00
81	R\$8.625,00
82	R\$8.625,00
83	R\$8.625,00
84	R\$8.625,00
85	R\$8.625,00
86	R\$8.625,00
87	R\$8.625,00
88	R\$8.625,00
89	R\$8.625,00
90	R\$8.625,00
91	R\$8.625,00
92	R\$8.625,00
93	R\$8.625,00
94	R\$8.625,00
95	R\$8.625,00
96	R\$8.625,00
97	R\$8.625,00
98	R\$8.625,00
99	R\$8.625,00
100	R\$8.625,00

g) Custo do teste de responsividade

O custo do teste de responsividade ao KUVAN® (dicloridrato de soproterina) foi considerado para o braço “só fórmula”, sendo o custo composto por uma dose única de 20 mg/Kg para meninas com 13 anos de idade, conforme recomendado no PCDT. Portanto um custo do teste de R\$ 831,20 por paciente.

Para o braço “KUVAN + fórmula” foi considerado o teste de 7 dias de duração para toda a coorte que inicia no modelo, com dose de 20 mg/Kg/dia. Gerando um custo de R\$ 7.554,83 por paciente.

A taxa de responsividade foi definida em 33%.

4.1.8. Análise de sensibilidade

A diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da saúde⁽²²⁾, descreve que pela praticidade na execução e a fácil interpretação dos resultados, recomenda-se a análise de sensibilidade por cenários. Desta forma, se propõe como forma de análise de sensibilidade os cenários a seguir.

Cenário A

Acrescentando um desconto de 35% no preço do KUVAN® a partir de 2023.

Este cenário tem como premissa a entrada no mercado em 2023 de um medicamento genérico a base do dicloridrato de sopropterina, que poderia ser adquirido a um preço ao menos 35% que o proposto para KUVAN®.

Cenário B

Acelerando o *Market Share* com +10% do caso base, de modo a simular uma penetração mais rápida da tecnologia no sistema de saúde.

Tabela 54. *Market share* do uso do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)

	2021	2022	2023	2024	2025
Proporção de uso	25%	40%	55%	65%	70%

Cenário C

Desacelerando o *Market Share* com -10% do caso base, de modo a simular uma penetração mais lenta da tecnologia no sistema de saúde.

Tabela 55. *Market share* do uso do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)

	2021	2022	2023	2024	2025
Proporção de uso	5%	20%	35%	45%	50%

Cenário D

Mudando a taxa de resposta para 20%, com teste de responsividade sendo de 1 dia para o cenário proposto.

Este cenário é importante para aproximar a análise do que é hoje preconizado pelo PCDT de Fenilcetonúria, que prevê a realização do teste de responsividade de 48 horas, das quais 24 horas ocorrem após sobrecarga com dicloridrato de sapropterina. Neste cenário, o custo do teste de responsividade é menor, porém menos pacientes (20% apenas) são identificados como responsivos e seguem para tratamento.

4.2. Resultados

4.2.1. Cenário base

Tabela 56. Pacientes em tratamento

		2021	2022	2023	2024	2025
Cenário atual- Fórmula metabólica + Teste de resposta KUVAN®	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.014	2.087
	KUVAN®	-	-	-	-	-
Cenário proposto- KUVAN® + Fórmula metabólica	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.014	2.087
	KUVAN®	90	140	218	277	313

Tabela 57. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	Impacto orçamentário					
	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Cenário atual- Fórmula metabólica + Teste de resposta KUVAN®	R\$ 16.102.603,50	R\$ 16.711.078,00	R\$ 17.312.228,10	R\$ 18.029.533,85	R\$ 18.684.489,53	R\$ 86.839.932,98
Cenário proposto- KUVAN® + Fórmula metabólica	R\$ 46.198.814,25	R\$ 47.820.245,98	R\$ 65.792.317,99	R\$ 79.773.024,53	R\$ 88.720.058,47	R\$ 328.304.461,22
Impacto orçamentário ano-a-ano	R\$ 30.096.210,75	R\$ 31.109.167,98	R\$ 48.480.089,89	R\$ 61.743.490,68	R\$ 70.035.568,94	R\$ 241.464.528,24

4.2.2. Cenário A - Acrescentando um desconto de 35% no preço do KUVAN® a partir de 2023 (mantendo a taxa de responsividade de 33%)

Tabela 58. Pacientes em tratamento

		2021	2022	2023	2024	2025
Cenário atual- Fórmula metabólica + Teste de resposta KUVAN®	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.014	2.087
	KUVAN®	-	-	-	-	-
Cenário proposto- KUVAN® + Fórmula metabólica	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.014	2.087
	KUVAN®	90	140	218	277	313

Tabela 59. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	Impacto orçamentário					
	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Cenário atual- Fórmula metabólica + Teste de resposta KUVAN®	R\$ 16.102.603,50	R\$ 16.711.078,00	R\$ 17.312.228,10	R\$ 18.029.533,85	R\$ 18.684.489,53	R\$ 86.839.932,98
Cenário proposto- KUVAN® + Fórmula metabólica	R\$ 46.198.814,25	R\$ 47.820.245,98	R\$ 49.443.847,69	R\$ 58.976.176,02	R\$ 65.156.816,34	R\$ 267.595.900,29
Impacto orçamentário ano-a-ano	R\$ 30.096.210,75	R\$ 31.109.167,98	R\$ 32.131.619,59	R\$ 40.946.642,17	R\$ 46.472.326,81	R\$ 180.755.967,31

4.2.3. Cenário B - Acelerando o *Market Share* com +10% do caso base (mantendo a taxa de responsividade de 33%)

Tabela 60. Pacientes em tratamento

		2021	2022	2023	2024	2025
Cenário atual- Fórmula metabólica + Teste de resposta KUVAN®	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.014	2.087
	KUVAN®	-	-	-	-	-
Cenário proposto- KUVAN® + Fórmula metabólica	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.014	2.087
	KUVAN®	150	187	266	327	365

Tabela 61. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	Impacto orçamentário					
	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Cenário atual- Fórmula metabólica + Teste de resposta KUVAN®	R\$ 16.102.603,50	R\$ 16.711.078,00	R\$ 17.312.228,10	R\$ 18.029.533,85	R\$ 18.684.489,53	R\$ 86.839.932,98
Cenário proposto- KUVAN® + Fórmula metabólica	R\$ 59.381.727,01	R\$ 58.135.164,86	R\$ 76.529.283,22	R\$ 90.969.387,01	R\$ 100.365.466,13	R\$ 385.381.028,22
Impacto orçamentário ano-a-ano	R\$ 43.279.123,51	R\$ 41.424.086,86	R\$ 59.217.055,12	R\$ 72.939.853,16	R\$ 81.680.976,60	R\$ 298.541.095,24

4.2.4. Cenário C - Desacelerando o *Market Share* com -10% do caso base (mantendo a taxa de responsividade de 33%)

Tabela 62. Pacientes em tratamento

		2021	2022	2023	2024	2025
Cenário atual- Fórmula metabólica + Teste de resposta KUVAN®	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.014	2.087
	KUVAN®	-	-	-	-	-
Cenário proposto- KUVAN® + Fórmula metabólica	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.014	2.087
	KUVAN®	30	93	169	227	261

Tabela 63. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

	Impacto orçamentário					
	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Cenário atual- Fórmula metabólica + Teste de resposta KUVAN®	R\$ 16.102.603,50	R\$ 16.711.078,00	R\$ 17.312.228,10	R\$ 18.029.533,85	R\$ 18.684.489,53	R\$ 86.839.932,98
Cenário proposto- KUVAN® + Fórmula metabólica	R\$ 33.015.901,48	R\$ 37.505.327,11	R\$ 55.055.352,77	R\$ 68.576.662,05	R\$ 77.074.650,82	R\$ 271.227.894,23
Impacto orçamentário ano-a-ano	R\$ 16.913.297,98	R\$ 20.794.249,11	R\$ 37.743.124,67	R\$ 50.547.128,20	R\$ 58.390.161,29	R\$ 184.387.961,25

4.2.5. Cenário D - Mudando a taxa de resposta para 20%, com teste de responsividade de 1 dia

Tabela 64. Pacientes em tratamento

		2021	2022	2023	2024	2025
Cenário atual- Fórmula metabólica + Teste de resposta KUVAN®	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.014	2.087
	KUVAN®	-	-	-	-	-
Cenário proposto- KUVAN® + Fórmula metabólica	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.014	2.087
	KUVAN®	54	84	131	166	188

Tabela 65. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

Impacto orçamentário						
	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Cenário atual- Fórmula metabólica + Teste de resposta KUVAN®	R\$ 16.102.603,50	R\$ 16.711.078,00	R\$ 17.312.228,10	R\$ 18.029.533,85	R\$ 18.684.489,53	R\$ 86.839.932,98
Cenário proposto- KUVAN® + Fórmula metabólica	R\$ 29.430.492,37	R\$ 35.292.589,33	R\$ 46.319.063,87	R\$ 54.997.101,12	R\$ 60.629.646,62	R\$ 226.668.893,30
Impacto orçamentário ano-a-ano	R\$ 13.327.888,87	R\$ 18.581.511,33	R\$ 29.006.835,77	R\$ 36.967.567,27	R\$ 41.945.157,09	R\$ 139.828.960,32

4.3. Considerações finais

O impacto orçamentário para o cenário base proposto é de R\$ 30.096.210,75, R\$ 31.109.167,98, R\$ 48.480.089,89, R\$ 61.743.490,68 e R\$ 70.035.568,94, para os anos 2021, 2022, 2023, 2024 e 2025, respectivamente, e totalizando R\$ 241.464.528,24 ao longo dos 5 anos. De acordo com as análises de sensibilidade apresentadas, o impacto orçamentário pode variar de R\$ 139.828.960,32 a R\$ 298.541.095,24 ao longo de 5 anos de tratamento.

5. Avaliações de agências internacionais

A seguir estão descritas as recomendações das principais agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) internacionais em suas avaliações do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) para tratamento da FNC:

<p>INGLATERRA (NICE - <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)</p>	<p>Em avaliação¹⁸</p>
<p>IRLANDA NCPE- National Centre for Pharmacoeconomics</p>	<p>Recomendado¹⁹</p>
<p>ESCÓCIA (SMC - <i>Scottish Medicines Consortium</i>)</p>	<p>Não recomendado²⁰</p>
<p>AUSTRÁLIA (PBAC - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)</p>	<p>Recomendado mediante critérios clínicos.²¹</p>
<p>CANADÁ (CADTH – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>):</p>	<p>Recomendado mediante critérios clínicos.²²</p>

¹⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10378>

¹⁹ <http://www.ncpe.ie/drugs/sapropterin-kuvan/>

²⁰ <https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-updates/august-2018-decisions-news-release/>

²¹ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-03/deferrals-03-2018.pdf>

²² <https://www.cadth.ca/sapropterin-dihydrochloride-13>

6. Referências

1. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2007;370(9586):504–10.
2. Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MMP, Gruskin DJ, Dorenbaum A, Kakkis ED, Crombez EA, Grange DK HP, Lipson MH, Milanowski A, Randolph LM, Vockley J, Whitley CB, Wolff JA, Bebchuk J, Christ-Schmidt H HJ. Efficacy of Sapropterin Dihydrochloride in Increasing Phenylalanine Tolerance in Children with Phenylketonuria: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pediatr*. 2009;154(5).
3. Somaraju UR & Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1–25.
4. Burton BK, Nowacka M, Hennermann JB, Lipson M, Grange DK, Chakrapani A, Trefz F, Dorenbaum A, Imperiale M, Kim SS FP. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: Results of a phase 3b study. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2011;103(4):315–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yimgme.2011.03.020>
5. Burton B, Grant M, Feigenbaum A, Singh R, Hendren R SK, Phillips J, Sanchez-Valle A, Waisbren S, Gillis J, Prasad S, Merilainen M, Lang W, Zhang C, Yu S SS. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2015;114(3):415–24.
6. Lee P, Treacy EP, Crombez E, Wasserstein M, Waber L WJ, Wendel, U, Dorenbaum A, Bebchuk J, Christ-Schmidt H, Seashore M, Giovannini M, Burton BK MA. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am J Med Genet Part A*. 2008;146(22):2851–9.
7. Scala I, Concolino D, Della Casa R, Nastasi A, Ungaro C, Paladino S, Capaldo B, Ruoppolo M, Daniele A, Bonapace G SP, Parenti G AG. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria treated with tetrahydrobiopterin: A seven years experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:1–12.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4ª Edição.

- Ministério da Saúde. Brasília; 2014. 1-80 p.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria. PORTARIA CONJUNTA Nº 12, 10 SETEMBRO 2019 [Internet]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-PCDT-Fenilcetonuria_SAES.pdf
 10. Saldanha C. Seminário VIII - Aspectos bioquímicos e clínicos da Fenilcetonúria. *Actas Bioq.* 2007;8:79–87.
 11. MediResource. PKU and the Brain: New Research and Therapies. A current review of published clinical research. National PKU Alliance. 2010. p. 1–48.
 12. Mitchell JJ, Trakadis YL SC. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med.* 2011;13(8):697–707.
 13. Scriver CR KS. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, et al. E, editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 1667–724.
 14. Albrecht J, Garbade SF, Gurgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2009.
 15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação [Internet]. IBGE. 2018 [cited 2018 Mar 4]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Sistemas de Informações de Nascidos Vivos (SINASC) [Internet]. DATASUS. 2015 [cited 2019 Mar 3]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sinasc-sistema-de-informacoes-de-nascidos-vivos>
 17. Monteiro LMB & Cândido LTB. Fenilcetonúria no Brasil: Evolução e casos. *Rev Nutr.* 2006;19(3):381–7.
 18. Tansek MZ, Groselj U, Angelkova N, Anton D, Baric I, Djordjevic M, Grimci L, Ivanova M, Kadam A, Vjosa Kotori V, Maksic H MO et al. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe - Survey results from 11 countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):1–7.
 19. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(4):466–81.
 20. Penchaszadeh VB. Genetic testing and services in Argentina. *J Community Genet.*

2013;4(3):343–54.

21. CONITEC. Relatório de recomendação. Sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria. Nº 402.
22. Faculdade de Ciências Médicas (FCM). Fenilcetonúria [Internet]. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Available from: <https://www.fcm.unicamp.br/fcm/cipoi/triagem-neonatal/teste-do-pezinho/patologias/fenilcetonuria>
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Triagem Neonatal Biológica: Manual Técnico [Internet]. Vol. 1, Ministério da Saúde. Brasília; 2016. 1-83 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf
24. Sarafoglou K, Hoffmann GF RK. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. Kyriakie Sarafoglou (Author), Georg F Hoffmann (Author) KSR (Author), editor. McGraw Hill Education. New York; 2017. 251-266 p.
25. Surtees R & Blau N. The neurochemistry of phenylketonuria. *Eur J Pediatr.* 2000;159 Suppl:S109–13.
26. Mira NVM & Marquez UML. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria Diagnoses and treatment of phenylketonuria. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2000;3434(11):86–96. Available from: www.fsp.usp.br/rsp
27. Jurecki ER, Cederbaum S, Kopesky J, Perry K, Rohr F, Sanchez-Valle A, Viau KS, Sheinin MY C-PJ. Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Mol Genet Metab.* 2017;120(3):190–7.
28. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, Mitchell J, Smith WE, Thompson BH BS. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014;16(2):188–200.
29. Fitzgerald B, Morgan J, Keene N, Rollinson R, Hodgson A D-SJ. An investigation into diet treatment for adults with previously untreated phenylketonuria and severe intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 2000;44(1):53–9.
30. Murphy GH, Johnson SM, Amos A, Weetch E, Hoskin R, Fitzgerald B, Lilburn M, Robertson L LP. Adults with untreated phenylketonuria: Out of sight, out of mind. *Br J Psychiatry.* 2008;193(6):501–2.
31. Jancar J. Increased life expectancy in people with untreated phenylketonuria. *J Intellect Disabil Res.* 1998;42(1):97–9.

32. van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J FF, Giżewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Trefz FK, van Rijn M, Walter JH MA. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):743–56.
33. Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall SK RC. Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology.* 2017;31(3):255–67.
34. Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, Prasad S WB. Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria. *Dev Neuropsychol.* 2016;41(4):245–60.
35. Bilder DA, Kobori JA, Cohen-Pfeffer JL, Johnson EM, Jurecki E R, ML G. Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab.* 2017;121(1):1–8.
36. Ashe K, Kelso W, Farrand S, Panetta J, Fazio T, De Jong G WM. Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. *Front Psychiatry.* 2019;10(September):1–20.
37. Neto EV, Filho HSM, Monteiro CB, Carvalho LM, da Cruz TC, de Barros BV RM. Behavioral and emotional problems in early-treated Brazilian children and adolescents with Phenylketonuria. *Med Sci Monit.* 2018;24:7759–69.
38. Lenke RR & Harvey LL. Maternal Phenylketonuria and Hyperphenylalaninemia. *N Engl J Med.* 1980;303(21):1202–8.
39. Rouse B, Azen C, Koch, R, Matalon R, Hanley W, De La Cruz F, Trefz F, Friedman E SH. Maternal phenylketonuria collaborative study (MPKUCS) offspring: Facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *Am J Med Genet.* 1997;69(1):89–95.
40. Koch R, Hanley W, Levy H, Matalon R, Rouse B, Trefz F, Guttler F, Azen C, Friedman E, Platt L D la CF. Maternal phenylketonuria: An international study. *Mol Genet Metab.* 2000;71(1–2):233–9.
41. Bobbye R & Colleen A. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: The importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr.* 2004;144(2):235–9.
42. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry, Gerard T, Bilder DA, Blau N BO, Brosco JP,

- Brown CS, Burlina AB, Burton BK, Chang CS, Coates PM, Cunningham AC, Dobrowolski SF, Ferguson JH, Franklin TD, Frazier DM, Grange DK, Greene CL, Groft SC, Harding CO, Howell RR, HK et al. Phenylketonuria scientific review conference: State of the science and future research needs. *Mol Genet Metab*. 2014;112(2):87–122.
43. Allen JR, Humphries IJR, Waters DL, Roberts DCK, Lipson AH, Howman-Giles RG GK. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(2):419–422.
 44. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y AS, Segev R EO. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):202–8.
 45. Porta F, Mussa A, Zanin A, Greggio NA, Burlina A SM. Impact of metabolic control on bone quality in phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(3):345–50.
 46. MacLeod EL & Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Ann Nestlé (English ed)*. 2010;Jun 22;68(2):58–69.
 47. Blau N, van Spronsen FJ LH. Phenylketonuria. *The Lancet*. 2010;Oct 29;376(9750):1417–27.
 48. Brown CS & Lichter-Konecki U. Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2016;6:8–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.12.004>
 49. Keil S, Anjema K, van Spronse FJ, Lambruschini N, Burlina A, Belanger-Quintana A, Couce ML, Feillet, F, Cerone R, Lotz-Havla AS, Muntau AC, Bosch AM, Meli CAP, Billette de Villemeur T, Kern I, Riva E, Giovannini M, Damaj L, Leuzzi V BN. Long-term Follow-up and Outcome of Phenylketonuria Patients on Sapropterin: A Retrospective Study. *Pediatrics* [Internet]. 2013;131(6):e1881–8. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-3291>
 50. Douglas TD, Ramakrishnan U KJ, RH. S. Longitudinal quality of life analysis in a phenylketonuria cohort provided sapropterin dihydrochloride. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):1–10.
 51. Cazzorla C, Cegolon L, Burlina AP, Celato A, Massa P, Giordano L, et al. Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with Phenylketonuria. *BMC Public Health*. 2014;14:1–9.
 52. Ziesch B, Weigel J, Thiele A, Mütze U, Rohde C, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W BS. Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: Effect on dietary treatment, metabolic control, and

- quality of life. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):983–92.
53. Demirdas S, Maurice-Stam H, Boelen CCA, Hofstede FC, Janssen MCH, Langendonk JG, Mulder MF, Rubio-Gozalbo ME, van Spronsen FJ, de Vries M, Grootenhuis MA BA. Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2013;110(SUPPL.):S49–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.09.015>
 54. Landolt MA, Nuoffer JM, Steinmann B S-FA. Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *J Pediatr.* 2002;140(5):516–21.
 55. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Koledova E, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015;10(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0294-x>
 56. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Manual de normas Técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal [Internet]. Brasília; 2002. 1-90 p. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf
 57. Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico - NUPAD. Diagnóstico Situacional do Programa Nacional de Triagem Neonatal nos Estados Brasileiros: relatório técnico [Internet]. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Belo Horizonte; 2013. 1-34 p. Available from: <http://www.nupad.medicina.ufmg.br/wp-content/uploads/2014/10/Diagnostico-situacional-PNTN.pdf>
 58. Kuvan [Bula do Produto]. São Paulo, Brasil: Collect Importação e Comércio Ltda.
 59. Kuvan [package insert]. Novato, California: BioMarin Pharmaceutical Inc.
 60. EMA (European Medicines Agency). Assessment Report: Kuvan. 2008; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022181lbl.pdf
 61. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN [Internet]. Healthcare Improvement Scotland. [cited 2018 Feb 15]. Available from: <http://sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>
 62. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M TP. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Ottawa Hospital. [cited 2018 Feb 15]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

63. Synnot A, Glenton C, Cole S CM. How to GRADE the quality of the evidence. *Cochrane Consum Commun* [Internet]. 2016;1–24. Available from: <http://cccrj.cochrane.org/author-resources>
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Ministério da Saúde. Brasília; 2014. 1-72 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grad_e.pdf
65. Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, Ramsay T, Bai A, Shukla VK GJ. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One*. 2007;2(12).
66. Pharmaceutical B. NCT00104260 - Study to Evaluate the Response to and Safety of an 8-Day Course of Phenoptin™ Treatment in Subjects With Phenylketonuria [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2005 [cited 2018 Jan 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00104260>
67. Güttler F, Guldberg P. The influence of mutations of enzyme activity and phenylalanine tolerance in phenylalanine hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr*. 1996;155 Suppl:S6–10.
68. Didycz B & Bik-Multanowski M. Blood phenylalanine instability strongly correlates with anxiety in phenylketonuria. *Mol Genet Metab Reports*. 2018;14(December 2017):80–2.
69. Burton BK, Leviton L, Vespa H, Coon H, Longo N, Lundy BD, Johnson M, Angelino A HA. A diversified approach for PKU treatment: Routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2013.
70. Trefz KF, Muntau AC, Kohlscheen KM, Altevers J, Jacob C, Braun S, Greiner W, Jha A, Jain M, Alvarez I, Lane P, Schröder C RF. Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities - A retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):1–16.
71. Qu J, Yang T, Wang E, Li M, Chen C, Ma L, et al. Efficacy and safety of sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: A meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019.
72. Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, De Laet C, Leuzzi V, Rutsch F, Sivri

- HS, Vijay S, Bal, MO, Gramer G, Pazdírková R, Cleary M, Lotz-Havla AS MA, Mould DR, Moreau-Stucker F RD. Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–11.
73. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: The phenylketonuria - Quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015;10(1). Available from: ???
74. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed.-. 2014. 132 p.
75. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2 ed. [Internet]. Brasília; 2014. 1-134 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avalicao_economica.pdf
76. Longo N, Arnold GL, Pridjian G, Enns GM, Ficicioglu C, Parker S C-PJ. Long-term safety and efficacy of sapropterin: The PKUDOS registry experience. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2015;114(4):557–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.02.003>
77. Haukoos JS, Lewis RJ. The propensity score. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(15):1637–8.
78. Lloyd A & Gallop K. Estimation of the costs and quality of life benefits of treatment for phenylketonuria. 2017;
79. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. Vol. 12, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017.
80. Bilginsoy C, Waitzman N, Leonard CO ES. Living with phenylketonuria: Perspectives of patients and their families. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(5):639–49.
81. Mütze U, Roth A, Weigel JFW, Beblo S, Baerwald CG, Bührdel P, et al. Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2011;34(3):701–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10545-011-9284-x>

82. Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. Vol. 104, *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011.
83. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2009;99(SUPPL.).
84. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(2):91–101.
85. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 1ª edição. 2014. 76 p.
86. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J TP. Principles of good practice for budget impact analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices - Budget Impact Analysis. *Value Heal*. 2007;10(5):336–47.
87. Nalin T, Perry IDS, Sitta A, Vargas CR, Saraiva-Pereira ML, Giugliani R, Blau N SI. Optimized loading test to evaluate responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH4) in Brazilian patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2011;104(SUPPL.):S80–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.09.019>
88. Hennermann JB, Roloff S GC, Vetter B, von Arnim-Baas A ME. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin in phenylketonuria: Treatment strategies and prediction of long-term responders. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2012;107(3):294–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.09.021>
89. Rohr F, Wessel, A, Brown M, Charette K LH. Adherence to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2015;114(1):25–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.10.013>
90. Thiele AG, Rohde C, Mütze U, Arelin M, Ceglarek U TJ, Baerwald C, Kiess W BS. The challenge of long-term tetrahydrobiopterin (BH₄) therapy in phenylketonuria: Effects on metabolic control, nutritional habits and nutrient supply. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2015;4:62–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.07.002>
91. Feldmann R, Wolfgart E, Weglage J, F. R. Sapropterin treatment does not enhance the health-related quality of life of patients with phenylketonuria and their parents.

- Acta Pædiatrica. 2017;106(6):953–9.
92. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. *Hum Mutat.* 2016;37:508–15.
 93. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001. [Internet]. Brasil; 2001. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html
 94. Mattos P, Palmini A, Salgado CA, Segenreich D, Grevet EO, Oliveira, IR, Rohde LA, Romano M, Louzã M, Abreu PBL PP. Painel brasileiro de especialistas sobre diagnóstico do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul.* 2006;28(1):50–60.
 95. Carim D de B. Tradução e adaptação transcultural para o português do instrumento “Behavior Rating Inventory of Executive Function”. Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo; 2010.

7. Anexos

Anexo 1. Estudos observacionais

Os estudos observacionais estão descritos na tabela 59.

Tabela 66 - Resultados dos estudos observacionais avaliados e não incluídos.

<p>Nalin et al., 2011⁽⁸⁷⁾</p> <p><i>Brasil</i></p>	<p>Estudo observacional</p> <p>Seguimento: 4 meses.</p> <p>Objetivo: descrever a responsividade a uma dose única de sapropterina em uma amostra de pacientes brasileiros com fenilcetonúria (FNC) e bom controle metabólico.</p> <p>Dose: 20 mg/kg/dia.</p> <p>Desfechos: responsividade à sapropterina.</p>	<p>Pacientes (≥ 4 anos) com fenilcetonúria que estão sob uma dieta restrita de fenilalanina. (n=18, com 8 pacientes com fenilcetonúria clássica, e 10 pacientes com fenilcetonúria leve).</p>	<p>Responsividade à sapropterina</p> <p>Seis pacientes (dois com fenilcetonúria clássica; e dois com fenilcetonúria leve) foram classificados como responsivos de acordo com pelo menos um dos critérios. A responsividade foi concordante quando o critério A + B foi comparado com o critério C ($\kappa=0,557$; $p=0,017$). Dos pacientes cujo genótipo estava disponível (n = 16), seis tinham dados sobre genótipos de resposta à sapropterina descritos na literatura.</p> <p>Descrição dos testes utilizados</p> <p>Teste 1 - Fenilalanina: após jejum noturno, o sangue foi coletado (T0) para medir as concentrações plasmáticas de fenilalanina (FAL) e tirosina (Tyr) . Em seguida, os pacientes ingeriram 100 mg/kg de fenilalanina e retomaram a dieta habitual (dieta restrita e suplementação com fórmula metabólica isenta de aminoácido). A coleta de sangue para FAL e Tyr foi feita 3 horas (T1), 11 horas (T2) e 27 horas (T3) após a administração de fenilalanina.</p> <p>Teste 2 - Fenilalanina + Dose de sapropterina: as coletas em T0 foram semelhantes às descritas para o Teste 1. Imediatamente após a coleta T1, uma dose única de 20 mg/kg de sapropterina foi administrada por via oral e as amostras foram coletadas 8 horas (T2) e 24 horas (T3) após a ingestão do medicamento.</p>
---	--	---	--

		<p><i>*Desta forma, os pontos de tempo T0 e T1 dos Testes 1 e 2 foram equivalentes entre si, enquanto T2 e T3 diferem; pois a administração de sapropterina foi incluída no Teste 2.</i></p> <p><u>Descrição dos critérios utilizados para classificação da responsividade</u></p> <p>Critério A: utilizou os valores de fenilalanina em T1 e T2. Cálculos: $[(2T2 - 2T1) / 2T1] \times 100 - [(1T2 - 1T1) / 1T1] \times 100$. Responsivos: pacientes cujos valores encontrados correspondiam a uma redução $\geq 30\%$ nos níveis de fenilalanina no Teste 2.</p> <p>Critério B: utilizou os valores de fenilalanina em T1 e T3 Cálculos: $[(2T3 - 2T1) / 2T1] \times 100 - [(1T3 - 1T1) / 1T1] \times 100$. Responsivos: pacientes cujos valores encontrados correspondiam a uma redução $\geq 30\%$ nos níveis de fenilalanina no Teste 2.</p> <p>Critério C: utilizou a diferença percentual do valor encontrado para a área sob a curva de fenilalanina nos Testes 1 (AUC1) e 2 (AUC2). Cálculos: $[(AUC2 - AUC1) / AUC1] \times 100$. Responsivos: pacientes cuja diferença fosse $\geq 30\%$, desde que a área do Teste 1 fosse maior que a área do Teste 2.</p>
--	--	---

			<p><i>Para comparar a classificação de responsividade, quatro critérios adicionais foram utilizados, conforme descrito abaixo:</i></p> <p>Critério D: utilizados apenas os valores de fenilalanina em T1 e T2 do Teste 2. Cálculos: $[(2T2-2T1) / 2T1] \times 100$. Responsivos: pacientes cujos valores encontrados correspondiam a uma redução de $\geq 30\%$ nos níveis de fenilalanina no tempo 2.</p> <p>Critério E: utilizados apenas os valores de fenilalanina em T1 e 3 do Teste 2. Cálculos: $[(2T3-2T1) / 2T1] \times 100$. Responsivos: pacientes cujos valores encontrados correspondiam a uma redução de $\geq 30\%$ nos níveis de fenilalanina no tempo 3.</p> <p>Critério F: utilizado pelos autores em um estudo anterior para avaliar a responsividade de 5 pacientes também incluídos neste estudo, e foi definido como uma redução de $\geq 30\%$ nos níveis de fenilalanina 8 horas após a administração de sapropterina (dose única 20 mg/kg, sem uma carga concomitante de fenilalanina).</p> <p>Critério G: utilizado pelos autores em um estudo anterior para</p>
--	--	--	---

			<p>avaliar a responsividade de 5 pacientes também incluídos neste estudo, e foi definido como uma redução de $\geq 30\%$ nos níveis de fenilalanina 24 horas após a administração de sapropterina.</p>
--	--	--	---

<p>Hennermann et al., 2012⁽⁸⁸⁾</p> <p><i>Alemanha</i></p>	<p>Estudo observacional prospectivo</p> <p>Seguimento: 48 ± 27 meses.</p> <p>Objetivo: avaliar o efeito do tratamento a longo prazo com sapropterina no aumento da tolerância individual à fenilalanina (FAL) e identificar parâmetros que podem ajudar a prever precocemente a resposta à sapropterina a longo prazo em pacientes com fenilcetonúria (FNC).</p> <p>Dose: 20 mg/kg/dia.</p> <p>Desfechos: pacientes responsivos ao tratamento, tratamento de longo prazo com sapropterina, dieta no</p>	<p>Pacientes com fenilcetonúria (4 - 18 anos) tratados no Unidade Metabólica do Departamento de Pediatria em Charité, Berlim. (n=116, com 24 pacientes elegíveis para o tratamento de longo prazo com sapropterina).</p>	<p>Pacientes responsivos ao tratamento de longo termo com sapropterina</p> <p>Dos 116 pacientes, apenas 24 pacientes foram elegíveis para o início do tratamento a longo prazo com sapropterina. Um paciente recusou o tratamento devido ao controle metabólico ideal na dieta restrita à fenilalanina. Desses 23 pacientes, apenas 18 pacientes apresentaram resposta a longo prazo à sapropterina. Nos cinco pacientes restantes, o tratamento de longo prazo foi interrompido devido à falta de resposta, ou seja, devido a uma falha na tolerância crescente de fenilalanina.</p> <p>Tratamento de longo prazo com sapropterina</p> <p>A dose média de sapropterina no tratamento a longo prazo foi de 14,9±3,3 mg/kg/dia (intervalo: 8,0 - 18,8 mg/kg/dia). Em pacientes com dieta liberalizada sem ingestão adicional de aminoácidos, a dose de sapropterina foi reduzida para 12,2±2,8 mg/kg/dia (intervalo: 8,0 - 15,4 mg/kg/dia). Em pacientes com suplemento de aminoácidos, a ingestão mediana de BH4 foi de 17,1±1,6 mg/kg/dia (intervalo: 13,2 - 18,8 mg/kg/dia).</p> <p>Dieta no tratamento de longo prazo com BH4 (mg/dia)</p> <p>Em pacientes responsivos a longo prazo, a tolerância à fenilalanina foi aumentada de 452±201 mg/dia (intervalo: 190 - 960 mg/dia) para 1593±647 mg/dia (intervalo: 650-2600</p>
--	---	--	---

	tratamento de longo prazo com sapropterina, valores preditivos.		<p>mg/dia), correspondendo a um aumento médio de 1141 ± 528 mg / dia ($275 \pm 151\%$).</p> <p>Em 8/18 pacientes, a dieta foi completamente liberada; 10/18 pacientes ainda precisavam de uma fórmula de aminoácido livre de fenilalanina numa dose de $0,63 \pm 0,23$ g de proteína/kg/dia.</p> <p>A tolerância final de fenilalanina foi alcançada após $19,1 \pm 14,2$ semanas.</p> <p>Valores Preditivos</p> <p><i>Calculando-se todos os parâmetros para determinar o potencial de resposta de sapropterina a longo prazo:</i> a maioria dos valores preditivos foi a combinação de uma concentração máxima de fenilalanina no pré-tratamento $< 1200 \mu\text{mol/L}$, uma relação FAL/Tyr (fenilalanina/tirosina) máxima de pré-tratamento < 15, uma relação FAL/Tyr máxima < 15 no tratamento dietético, uma tolerância de FAL > 20 mg/kg/dia aos 3 anos de idade, um teste de carga neonatal de BH4 positivo, e um genótipo responsivo à sapropterina ($p=0,00024$).</p> <p><i>Calculando-se apenas os parâmetros disponíveis logo após o diagnóstico dos pacientes no período neonatal:</i> os valores preditivos ainda eram significativamente diferentes entre os responsivos à sapropterina a longo prazo e não responsivos ($p=0,02$). Não houve diferença significativa entre a ocorrência</p>
--	---	--	--

			de um ou dois alelos responsivos à sapropterina na predição de resposta do medicamento a longo prazo.
--	--	--	---

<p>Ziesch et al., 2012⁽⁵²⁾</p> <p><i>Alemanha</i></p>	<p>Estudo observacional prospectivo</p> <p>Seguimento: 90 dias.</p> <p>Objetivo: avaliar o tratamento adicional (junto à dieta e fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina) de sapropterina, e seu efeito sobre a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) em pacientes com fenilcetonúria (FNC).</p> <p>Dose: 20 mg/kg/dia.</p> <p>Desfechos: concentração de fenilalanina no sangue, consumo de fenilalanina na dieta e qualidade de vida relacionada à saúde - HRQoL (através do instrumento KINDL®).</p>	<p>Pacientes (4 - 18 anos) com fenilcetonúria que foram previamente selecionados pela sensibilidade potencial à sapropterina. (n=18, com 14 pacientes incluídos nas análises de dados - 8 sensíveis e 6 resistentes à sapropterina).</p>	<p>Concentração de fenilalanina (FAL) no sangue (µmol/L)</p> <p><i>3ª período de estudo:</i> 238 µmol/L (responsivos) vs. 663 µmol/L (resistentes); p<0,001.</p> <p><i>4ª período de estudo:</i> 304 µmol/L (responsivos) vs. 621 µmol/L (resistentes); p=0,001.</p> <p>Consumo de fenilalanina (FAL) na dieta (mg/dia)</p> <p><i>3ª período de estudo:</i> 1386 mg/dia (responsivos) vs. 718 mg/dia (resistentes); p=0,026.</p> <p><i>4ª período de estudo:</i> 2131 mg/dia (responsivos) vs. 524 mg/dia (resistentes); p=0,004.</p> <p>Qualidade de vida relacionada à saúde - HRQoL (média(desvio padrão))</p> <p>1ª período: antes do início do estudo (dia 0) / 3ª período: fim do período de intervenção (dia 42) / 4ª período: fim do <i>follow-up</i> (dia 90).</p> <p>Autoavaliação</p> <p><i>Bem-estar físico:</i></p> <p>1ª período: 78,1 (10,3) - sensíveis vs. 84,4 (13,0) - resistentes; p=0,4919.</p> <p>3ª período: 77,5 (13,0) - sensíveis vs. 89,1 (7,9) - resistentes; p=0,145.</p> <p>4ª período: 80,2 (13,4) - sensíveis vs. 82,8 (15,6) - resistentes; p=0,784.</p>
--	---	--	---

			<p><i>Bem-estar emocional:</i></p> <p>1ª período: 76,0 (10,8) - sensíveis vs. 81,3 (8,8) - resistentes; p=0,447.</p> <p>3ª período: 76,3 (14,3) - sensíveis vs. 87,5 (0,0) - resistentes; p=0,152.</p> <p>4ª período: 83,3 (13,5) - sensíveis vs. 73,4 (18,0) - resistentes; p=0,346.</p> <p><i>Autoestima:</i></p> <p>1ª período: 65,6 (17,1) - sensíveis vs. 56,3 (8,8) - resistentes; p=0,291.</p> <p>3ª período: 75,0 (17,1) - sensíveis vs. 54,7 (17,2) - resistentes; p=0,121.</p> <p>4ª período: 74,0 (14,5) - sensíveis vs. 65,6 (16,5) - resistentes; p=0,423.</p> <p><i>Família:</i></p> <p>1ª período: 91,7 (6,5) - sensíveis vs. 75,0 (13,5) - resistentes; p=0,084.</p> <p>3ª período: 85,0 (18,0) - sensíveis vs. 92,2 (7,9) - resistentes; p=0,455.</p> <p>4ª período: 90,6 (9,5) - sensíveis vs. 84,4 (16,5) - resistentes; p=0,528.</p> <p><i>Amigos:</i></p> <p>1ª período: 79,2 (10,2) - sensíveis vs. 70,3 (18,0) - resistentes; p=0,418.</p> <p>3ª período: 78,8 (10,5) - sensíveis vs. 84,4 (14,9) - resistentes;</p>
--	--	--	---

			<p>p=0,549.</p> <p>4ª período: 80,2 (13,4) - sensíveis vs. 75,0 (31,0) - resistentes; p=0,768.</p> <p><i>Vida escolar:</i></p> <p>1ª período: 70,8 (13,5) - sensíveis vs. 59,4 (16,5) - resistentes; p=0,262.</p> <p>3ª período: 70,0 (8,2) - sensíveis vs. 76,6 (10,7) - resistentes; p=0,329.</p> <p>4ª período: 70,8 (11,6) - sensíveis vs. 78,1 (15,7) - resistentes; p=0,421.</p> <p><i>Avaliação dos familiares</i></p> <p><i>Bem-estar físico:</i></p> <p>1ª período: 82,8 (9,9) - sensíveis vs. 77,1 (30,8) - resistentes; p=0,722.</p> <p>3ª período: 86,5 (7,3) - sensíveis vs. 88,8 (5,2) - resistentes; p=0,573.</p> <p>4ª período: 82,8 (11,5) - sensíveis vs. 80,2 (14,5) - resistentes; p=0,713.</p> <p><i>Bem-estar emocional:</i></p> <p>1ª período: 84,4 (8,2) - sensíveis vs. 81,3 (15,8) - resistentes; p=0,808.</p> <p>3ª período: 88,5 (10,0) - sensíveis vs. 88,5 (10,8) - resistentes; p=1,000.</p> <p>4ª período: 86,7 (9,1) - sensíveis vs. 85,4 (9,4) - resistentes;</p>
--	--	--	--

			<p>p=0,798.</p> <p><i>Autoestima:</i></p> <p>1ª período: 75,8 (15,1) - sensíveis vs. 65,6 (16,2) - resistentes; p=0,250.</p> <p>3ª período: 81,3 (12,5) - sensíveis vs. 67,7 (19,1) - resistentes; p=0,182.</p> <p>4ª período: 79,7 (14,1) - sensíveis vs. 62,5 (11,2) - resistentes; p=0,030.</p> <p><i>Família:</i></p> <p>1ª período: 85,2 (11,1) - sensíveis vs. 81,3 (14,8) - resistentes; p=0,503.</p> <p>3ª período: 86,5 (13,9) - sensíveis vs. 85,4 (3,2) - resistentes; p=0,692.</p> <p>4ª período: 82,8 (11,5) - sensíveis vs. 81,3 (16,3) - resistentes; p=1,000.</p> <p><i>Amigos:</i></p> <p>1ª período: 75,8 (12,3) - sensíveis vs. 72,9 (19,2) - resistentes; p=0,758.</p> <p>3ª período: 76,0 (20,7) - sensíveis vs. 76,0 (15,0) - resistentes; p=1,000.</p> <p>4ª período: 78,9 (15,7) - sensíveis vs. 75,0 (7,9) - resistentes; p=0,555.</p> <p><i>Vida escolar:</i></p> <p>1ª período: 79,7 (14,0) - sensíveis vs. 81,3 (11,2) - resistentes; p=0,262.</p>
--	--	--	--

			<p>3ª período: 78,1 (11,7) - sensíveis vs. 82,3 (7,3) - resistentes; p=0,329.</p> <p>4ª período: 77,7 (9,5) - sensíveis vs. 86,5 (8,3) - resistentes; p=0,128.</p>
--	--	--	--

<p>Demirdas et al., 2013⁽⁵³⁾</p> <p><i>Estudo multicêntrico</i></p>	<p>Estudo de coorte prospectivo</p> <p>Seguimento: 8 meses.</p> <p>Objetivo: avaliar a qualidade de vida de pacientes com fenilcetonúria (HRQoL, através de questionários genéricos de qualidade de vida: <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL), <i>TNO-AZL Adult Quality of Life Questionnaire</i> (TAAQOL) e <i>DISABKIDS</i>) antes e após o teste de responsividade à sapropterina, e comparar estes resultados com a população geral.</p> <p>Dose: 20 mg/kg/dia (teste de responsividade).</p> <p>Desfechos: qualidade de</p>	<p>Pacientes (≥ 4 anos) com fenilcetonúria que foram diagnosticados por triagem neonatal e tratados precocemente e de forma contínua com dieta restrita à fenilalanina e suplementação de aminoácidos. (n=45).</p>	<p>Responsividade à sapropterina.</p> <p>Dos pacientes que preencheram os questionários antes e depois de serem testados para a responsividade da sapropterina, 10/45 (22%) dos pacientes foram considerados responsivos ao medicamento (idade média: 13,8 anos; DP=9,7).</p> <p>Após o início do tratamento com sapropterina, o consumo médio de proteína natural aumentou de 14,2 g (DP= 7,9) para 58,3 g (DP= 27,7) de proteína natural por dia ($p=0,012$, $Z=2,52$, segundo o teste de Wilcoxon).</p> <p>O grupo de pacientes não responsivos não demonstrou aumento na ingestão de proteína natural desde o primeiro relato ($p=0,303$, $Z=1,03$).</p> <p>Qualidade de vida em pacientes com fenilcetonúria em comparação à população geral</p> <p><i>PedsQ - pacientes pediátricos (8-17 anos) e mães de pacientes pediátricos (de 4 - 17 anos).</i></p> <p><i>Crianças:</i> no geral, a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) dos pacientes entre 5 e 12 anos foi comparável à população geral. Pacientes com idade entre 8 e 12 anos relataram um escore significativamente mais alto na escala “funcionamento físico”. Pacientes com idade entre 13 e 17 anos relataram um escore significativamente mais alto tanto na escala “total” quanto no “funcionamento psicossocial” em</p>
--	--	--	--

	<p>vida em pacientes com fenilcetonúria (medida através dos instrumentos PedSQL e TAAQOL) em comparação à população geral, e efeitos do tratamento com sapropterina na qualidade de vida relacionada à saúde (medida através dos instrumentos PedsQL, TAAQOL, DISABKIDS e DISABKIDS modificado).</p>		<p>comparação com a população geral. Além disso, em pacientes com idade entre 13 e 17 anos, foi encontrada uma tendência de maior escore nas escalas “funcionamento social” e “funcionamento escolar”.</p> <p><i>Mães:</i> mães de crianças com idade entre 5 e 7 anos relataram uma tendência de menores escores de HRQoL nas escalas “funcionamento escolar e social”.</p> <p><i>The TNO-AZL Adult Quality of Life Questionnaire (TAAQOL) - pacientes adultos > 18 anos.</i></p> <p>A qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) dos pacientes adultos foi comparável à população geral. No entanto, adultos com fenilcetonúria (FNC) relataram um escore de HRQoL significativamente menor na escala “funcionamento cognitivo”.</p> <p>Efeitos do tratamento com sapropterina na qualidade de vida relacionada à saúde</p> <p><i>Questionário PedsQL (Crianças de 8 a 17 anos, e mães de pacientes pediátricos de 4 a 17 anos):</i> nenhuma diferença foi encontrada na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) genérica (autorelato e relato das mães) de pacientes que responderam à sapropterina (antes do tratamento versus após início do tratamento). Na segunda avaliação, nenhuma diferença significativa foi encontrada na HRQoL de pacientes tratados e responsivos à sapropterina tratados versus</p>
--	--	--	--

			<p>pacientes não responsivos à medicação.</p> <p><i>Questionário TAAQOL (Adultos > 18 anos):</i> a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) genérica deste instrumento não pode ser utilizada para análise, devido ao pequeno número de pacientes (n=3).</p> <p><i>DISABKIDS - módulo para doenças crônicas (Crianças ≥ 8 anos) e DISABKIDS modificado (Adultos > 18 anos):</i> crianças (autorelato e relato das mãe) e adultos responsivos à sapropterina não apresentaram diferenças significativas nos escores das escalas deste instrumento (antes do tratamento versus após o início do tratamento). Na segunda avaliação, não foram encontradas diferenças entre os escores da escala DISABKIDS dos pacientes tratados que responderam à sapropterina e os pacientes que não responderam à medicação.</p>
--	--	--	---

<p>Douglas et al., 2013⁽⁵⁰⁾</p> <p><i>Estados Unidos</i></p>	<p>Estudo de coorte prospectivo</p> <p>Seguimento: 12 meses.</p> <p>Objetivo: investigar a qualidade de vida (QOL) a longo prazo (através de um questionário específico de autorelato de fenilcetonúria - PKU-QOLQ) de pacientes com fenilcetonúria que tomaram sapropterina por até um ano.</p> <p>Dose: 20 mg/kg/dia.</p> <p>Desfechos: qualidade de vida - QOL.</p>	<p>Pacientes (≥ 10 anos) com fenilcetonúria que planejavam iniciar o tratamento com sapropterina. (n=37).</p>	<p>Qualidade de vida</p> <p>Não houve alterações significativas nos parâmetros "preocupações de vida relacionadas à doença" (<i>Worries</i>), "senso de apoio da rede social e comunidade clínica" (Support) e "perspectiva sobre o bem-estar geral" (<i>Generally</i>). As tendências de subescores de impacto de um ano melhoraram significativamente para todos os grupos de resposta de sapropterina, com maior melhora entre respondedores definitivos ($p < 0,0001$).</p> <p>Os subescores de satisfação também melhoraram para respondedores definitivos ($p=0,001$).</p> <p>As tendências para a pontuação total da qualidade de vida melhoraram significativamente ao longo do tempo para os respondedores definitivos ($p=0,001$) e provisórios ($p=0,028$).</p> <p>As melhorias nos escores do respondedor definitivo foram associadas ao aumento da tolerância à fenilalanina (impacto: $p < 0,000$; satisfação: $p=0,022$; qualidade de vida total: $p=0,005$) e ao ajuste da fórmula de aminoácidos sem fenilalanina (satisfação: $p=0,014$; qualidade de vida total: $p=0,026$).</p> <p>Observação:</p> <p>37 pacientes elegíveis. 36 pacientes retornaram para avaliação, onde 17 foram classificados como respondentes preliminares e 19 como não respondentes. Entre os respondentes preliminares, 11 foram classificados como respondentes</p>
---	--	---	--

			<p>definitivos e 6 como respondentes provisórios.</p> <p><i>Respondentes preliminares (17):</i> diminuição de no mínimo 15% [fenilalanina].</p> <p><i>Não respondentes (19):</i> não apresentaram essa diminuição no plasma.</p> <p><i>Respondentes definitivos (11):</i> respondentes preliminares que poderiam manter a concentração de fenilalanina abaixo do limite terapêutico de 360 µmol/L enquanto aumentavam a tolerância à FAL, e diminuíram a ingestão de fórmulas de aminoácidos sem fenilalanina.</p> <p><i>Respondentes provisórios (6):</i> não poderiam aumentar o consumo de fenilalanina ou diminuir a ingestão de fórmulas de aminoácidos sem comprometer a concentração de fenilalanina.</p>
--	--	--	--

<p>Cazzorla et al., 2014⁽⁵¹⁾</p> <p><i>Itália</i></p>	<p>Estudo de coorte prospectivo</p> <p>Seguimento: 4 meses.</p> <p>Objetivo: avaliar os questionários WHOQOL-100 e PedsQL para marcar a percepção pessoal e parental da qualidade de vida em pacientes com fenilcetonúria (FNC) leve e clássica.</p> <p>Dose: 20 mg/kg/dia.</p> <p>Desfechos: qualidade de vida (medida pelos instrumentos WHOQOL-10 para adultos e PedsQL para crianças e adolescentes), distúrbios psiquiátricos e distúrbios de humor (medidos pelos</p>	<p>Pacientes com fenilcetonúria potencialmente responsivos à sapropterina. (n=43, com 22 pacientes responsivos com fenilcetonúria leve e 21 responsivos com fenilcetonúria clássica).</p>	<p>Qualidade de vida - QoL (medida pelos instrumentos WHOQOL-10 para adultos e PedsQL para crianças e adolescentes),</p> <p>A percepção dos pais sobre a qualidade de vida dos pacientes não mostrou diferenças médias significantes em relação aos dados normativos das crianças. Além disso, a percepção da QoL pelos pacientes não diferiu significativamente dos dados normativos.</p> <p>Não houve correlação estatisticamente significante entre a percepção da QoL pelos pais e crianças (coeficiente de correlação=0,148; p> 0,05).</p> <p>Crianças: O valor médio de QoL em pacientes pediátricos foi significativamente maior em pacientes pediátricos com fenilcetonúria leve em tratamento com sapropterina (coeficiente de regressão=15,12; IC 95%: 3,08 - 27,15; p=0,02) em comparação com os pacientes pediátricos afetados pela doença clássica tratada com dieta. Um aumento significativo da QoL (coeficiente de regressão=0,11; IC 95%: 0,01 - 0,21; p=0,03) também foi observado em pacientes tratados a longo prazo (dieta ou sapropterina).</p> <p>Adultos: Os valores médios de QoL foram de fato significativamente maiores em pacientes adultos com fenilcetonúria leve sob tratamento com sapropterina (coeficiente de regressão=7,89; IC 95%: 2,47 - 13,31; p=0,01) em comparação com pacientes afetados pela doença clássica</p>
--	---	---	--

	instrumentos TAD ou BDI e STAI-Y).		<p>tratada com dieta. Houve também aumento da QoL (coeficiente de regressão=0,03; IC 95%: 0,01 - 0,21; p=0,01) em pacientes tratados a longo prazo (dieta ou sapropterina).</p> <p>Distúrbios psiquiátricos e distúrbios de humor (medidos pelos instrumentos TAD ou BDI e STAI-Y).</p> <p>As pontuações TAD, BDI e STAI-Y estavam dentro dos valores normais em todos os pacientes e nenhuma das estimativas alcançou significado estatístico.</p> <p>TAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 pais de 15 relataram um nível leve de depressão em seus filhos; - 3 pais de 15 relataram um nível leve de ansiedade em seus filhos; - 2 pais de 15 relataram um nível leve de social dificuldades em seus filhos; - apenas 1 paciente pediátrico com tratamento com BH4/sapropterina relatou leve nível de ansiedade. <p>BDI</p> <p>Na população adulta, o BDI não detectou nenhum padrão de depressão.</p> <p>STAI-Y:</p> <p>Na população adulta, dois adultos em tratamento dietético relataram ansiedade.</p>
--	------------------------------------	--	---

<p>Rohr et al., 2015⁽⁸⁹⁾</p> <p><i>Estados Unidos</i></p>	<p>Estudo observacional</p> <p>Seguimento: não relatado (material suplementar indisponível).</p> <p>Objetivo: determinar a extensão da adesão à terapia com sapropterina, e as razões para permanecer ou descontinuar o tratamento.</p> <p>Dose: 20 mg/kg/dia (em pacientes responsivos que permaneceram no tratamento).</p> <p>Desfechos: aderência ao tratamento e motivos de permanência ou descontinuidade no mesmo.</p>	<p>Pacientes com fenilcetonúria (ou seus responsáveis) acompanhados na clínica que aceitaram receber um teste gratuito de sapropterina, e depois relataram, via pesquisa telefônica, suas experiências com o medicamento. (n=86, onde 45 foram considerados não responsivos, e 41 responsivos - entre estes, 12 descontinuaram o tratamento).</p>	<p>Aderência (%)</p> <p>Dos 86 pacientes que completaram a pesquisa, 45 (52%) foram considerados não-responsivos à sapropterina, e 41 pacientes (48%) considerados responsivos. Vinte e nove dos 41 respondedores (70%) permaneceram em terapia com sapropterina e 12 (30%) descontinuaram a terapia. Não houve diferença de idade entre continuadores e descontinuantes, nem houve diferença no número que experimentou efeitos colaterais.</p> <p>Motivos de permanência ou descontinuidade.</p> <p>Vinte e nove pacientes permaneceram em terapia com sapropterina. A tolerância dietética de fenilalanina quase triplicou nesses continuadores, mas apenas dobrou naqueles que eventualmente descontinuaram ($p=0,063$). Um indivíduo foi capaz de interromper fórmulas metabólicas, e outros três foram capazes de reduzir a ingestão das mesmas.</p> <p>A dose prescrita para continuadores foi 20 mg/kg/dia (média de 9 comprimidos por dia). Dezenove desses seguidores (65%) relataram tomar sapropterina o tempo todo, enquanto os 10 restantes (35%) relataram ter tomado o medicamento algumas vezes.</p> <p><i>Continuidade na terapia:</i> a razão mais frequente, expressada por 22 pacientes (76%), para continuidade na terapia foi a</p>
--	--	---	---

			<p>capacidade de tolerar mais proteínas alimentares. Quinze pacientes (51%) também declararam que a redução da fenilalanina no sangue era uma razão para continuar com o medicamento, mas nenhuma mencionou isso como o único motivo para permanência. Quatro pacientes relataram que se sentiram melhor com sapropterina, mas nenhum deles selecionou isso como o único motivo para permanecer na terapia. Outras razões para a continuação da terapia foram: ter uma dieta mais equilibrada e não ter que tomar tantas fórmulas metabólicas.</p> <p><i>Motivo mais frequente para aderência incompleta:</i> esquecimento, relatado por 81% dos entrevistados.</p> <p><i>Descontinuidade (n=12):</i> os principais motivos citados foram efeitos colaterais (67%), o tratamento não funcionou como esperado (33%), problemas de seguro médico (25%) e outros (33%).</p> <p><i>Eventos colaterais relatados:</i> dor de estômago, náuseas, refluxo ácido, diarreia e sangue nas fezes. Três relataram ter dores de cabeça com sapropterina, e uma perda de cabelo foi relatada. Oito pacientes descontinuaram o medicamento por causa dos efeitos colaterais. Um terço relatou que o medicamento não funcionou tão bem quanto o esperado. Três pacientes mencionaram problemas de seguro como motivo para não continuar. Outros motivos incluíram: dificuldade em</p>
--	--	--	---

			engolir comprimidos, muitos comprimidos, ansiedade, hiperatividade e problemas pessoais.
--	--	--	--

<p>Keil et al., 2015⁽⁴⁹⁾</p> <p><i>Estudo multicêntrico</i></p>	<p>Estudo de coorte retrospectivo</p> <p>Seguimento: 12 anos.</p> <p>Objetivo: coletar dados sobre os resultados metabólicos a longo prazo de pacientes com fenilcetonúria (FNC) tratados com sapropterina, com especial atenção à influência do genótipo.</p> <p>Dose:</p> <p><i>Dose diária média de sapropterina (no momento da coleta de dados) no tratamento com sapropterina: 10,8±5,3 mg/kg/ dia</i></p> <p><i>Dose diária média de sapropterina (na conclusão do estudo) no tratamento com sapropterina + Dieta:</i></p>	<p>Pacientes com fenilcetonúria previamente tratados com BH4 ou sapropterina por pelo menos 6 meses. (n=147, com 41,9% de pacientes com hiperfenilalaninemia leve, 50% com fenilcetonúria leve e 7,4% com fenilcetonúria clássica).</p>	<p>Nível de fenilalanina (FAL) no sangue (mediana, em µmol/L)</p> <p>Neste estudo, foram investigados os efeitos de quatro protocolos de tratamento diferentes nas concentrações de FAL no sangue: BH4, sapropterina, BH4 + Dieta e sapropterina + Dieta.</p> <p>Grupo BH4 (n=42): 277 (IC 95%: 134 -531; alcance: 46-690). Grupo sapropterina (n=85): 270 (IC 95%: 150 - 597; alcance: 32 - 966). Grupo BH4 + Dieta (n=17): 241 (IC 95%: 110 - 482; alcance: 44 - 492). Grupo sapropterina + Dieta (n=49): 329 (IC 95%: 200 - 653; alcance: 83 - 826).</p> <p>Tolerância à fenilalanina (FAL) na dieta (em mg/dia)</p> <p>Tratamento com sapropterina vs ausência de tratamento: p<0,001.</p> <p>A mediana de tolerância diária de FAL antes do tratamento com BH4 ou sapropterina em 38 pacientes com fenilcetonúria leve e clássica foi de 500 mg/dia (IC 95%: 200 - 800 mg/dia). Durante a terapia com sapropterina, a tolerância a FAL aumentou significativamente (p<0,001) para 2500 mg/d (IC 95%: 1500 - 3000 mg/dia).</p> <p>Qualidade de vida (QoL)</p> <p>Setenta e três pacientes (49,6%) relataram melhora na</p>
--	---	---	--

	<p>13,8±4,8 mg/kg/dia.</p> <p>Desfechos: nível de fenilalanina (FAL) no sangue, tolerância à fenilalanina na dieta, qualidade de vida (medida através dos seguintes métodos: <i>Kidscreen</i> 52, QoL 100 da OMS, entrevistas de pais e pacientes, cartas de pacientes, avaliações pediátricas e psicológicas, e observação médica), aderência à dieta (através do controle dietético, dos registros dietéticos analisados por um nutricionista, e entrevistas com pacientes e pais), e mudanças de humor (através de perguntas abertas cujas respostas foram classificadas da seguinte forma: melhor</p>		<p>qualidade de vida. Para 21 pacientes (14,3%), nenhuma melhora na qualidade de vida poderia ser detectada, e para 53 pacientes (36,1%) não havia informação disponível ou a questão não foi respondida.</p> <p>Aderência à dieta (BH4 + Dieta ou sapropterina + Dieta) (%)</p> <p>Sessenta e nove pacientes (47%) relataram melhora no cumprimento da dieta. Para 39 pacientes (26,5%), nenhuma melhora na conformidade com a dieta poderia ser detectada. Para 39 pacientes (26,5%), nenhuma informação estava disponível ou a pergunta não foi respondida. Noventa e três pacientes (63,3%) experimentaram melhora na adesão ao tratamento com sapropterina e/ou BH4 + Dieta, em comparação ao tratamento com dieta isolada.</p> <p>Mudanças de humor</p> <p>Os pesquisadores documentaram mudanças positivas de humor em 18 pacientes (12,2%). Para 57 pacientes (38,8%), nenhuma alteração no humor foi documentada. Para 72 pacientes (49,8%), nenhuma informação estava disponível ou a pergunta não foi respondida.</p>
--	--	--	--

	<p>integração social, menor labilidade emocional, melhor humor e menos humores depressivos).</p>		
--	--	--	--

<p>Thiele et al., 2015⁽⁹⁰⁾</p> <p><i>Alemanha</i></p>	<p>Estudo observacional</p> <p>Seguimento: 3 anos.</p> <p>Objetivo: avaliar o controle metabólico e nível de fenilalanina (FAL) no sangue, bem como a ingestão de alimentos e nutrientes em pacientes com fenilcetonúria (FNC) responsivos à sapropterina.</p> <p>Dose: 18 mg/kg KG (dose inicial). Média= 10 - 19 mg/kg KG).</p> <p>Desfechos: controle metabólico, ingestão de macronutrientes e micronutrientes em pacientes responsivos à BH4.</p>	<p>Pacientes com fenilcetonúria responsivos à sapropterina que estavam em dieta restrita de fenilalanina com uso de fórmula metabólica de aminoácidos antes do início da terapia medicamentosa. (n=8).</p>	<p>Controle metabólico</p> <p>Concentração de fenilalanina no sangue (mediana (desvio padrão)):</p> <p>Antes tratamento com sapropterina: 262,2 (129,4).</p> <p>1 ano de tratamento: 337,1 (129,5); p=0,016 (antes do tratamento versus 1ª ano).</p> <p>2 anos de tratamento: 382,7 (148,1); p=0,016 (antes do tratamento versus 2ª ano).</p> <p>3 anos de tratamento: 371,7 (119,8); p=0,008 (antes do tratamento versus 3ª ano); p=0,039 (1ª ano versus 3ª ano).</p> <p>Percentual de concentração de fenilalanina acima da faixa terapêutica (mediana (desvio padrão))</p> <p>Antes tratamento com sapropterina: 13,2 (23,7).</p> <p>1 ano de tratamento: 26,2 (28,4).</p> <p>2 anos de tratamento: 14,3 (28,1).</p> <p>3 anos de tratamento: 15,1 (28,1).</p> <p>Probabilidades não significativas.</p> <p>Variabilidade das concentrações de fenilalanina no sangue (mediana (desvio padrão))</p> <p>Antes tratamento com sapropterina: 77.9 (35,9)</p> <p>1 ano de tratamento: 87,0 (24,7).</p> <p>2 anos de tratamento: 84,4 (24,9).</p> <p>3 anos de tratamento: 80,6 (29,3).</p>
--	--	--	---

			<p>Probabilidades não significativas.</p> <p>Ingestão de macronutrientes e micronutrientes em pacientes responsivos à sapropterina (p valor)</p> <p>Os pacientes ajustaram a sua escolha alimentar e aumentaram significativamente a ingestão de cereais (p=0,019), batatas (p=0,016), produtos lácteos (p=0,016) e carne (p=0,016). Através de mudanças na dieta após início do tratamento com sapropterina, detectou-se uma queda na ingestão dos micronutrientes: vitamina D (p=0,005), ácido fólico (p=0,001), ferro (p=0,004), cálcio (p=0,001) e iodo (p=0,003).</p>
--	--	--	---

<p>Feldmann et al., 2017⁽⁹¹⁾</p> <p><i>Alemanha</i></p>	<p>Estudo observacional</p> <p>Seguimento: 3 anos.</p> <p>Objetivo: avaliar a qualidade de vida de pacientes e pais/familiares de pacientes com fenilcetonúria (FNC) - antes do tratamento com sapropterina e seis meses após a terapia medicamentosa.</p> <p>Dose: 10 mg/kg/dia por 7 dias + 20 mg/kg/dia por 7 dias (teste de responsividade por 14 dias), e 20 mg/kg/dia (manutenção).</p> <p>Desfechos: qualidade de vida dos pacientes (auto-relato e relato de pais/familiares antes do</p>	<p>Pacientes com fenilcetonúria (≥ 4 anos, que tenham níveis plasmáticos de fenilalanina $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ no diagnóstico) que faziam acompanhamento no Centro Metabólico da Münster <i>University Children's Hospital</i>. (n=112).</p>	<p>Qualidade de vida dos pacientes (AUTORELATO - antes do tratamento e após seis meses, através do instrumento KINDLR®)</p> <p><i>Estado físico</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=20): 74,4 (17,2). Grupo Controle (n=18): 79,7 (16,8). p=0,338.</p> <p><i>Bem-estar psicológico</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=20): 82,2 (11,9). Grupo Controle (n=18): 84,0 (11,4). p=0,630.</p> <p><i>Autoestima</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=20): 70,3 (19,2). Grupo Controle (n=18): 60,6 (21,6). p=0,155.</p> <p><i>Família</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=20): 75,3 (18,9). Grupo Controle (n=18): 82,3 (16,6). p=0,237.</p> <p><i>Amigos</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=20): 78,4 (16,4). Grupo Controle (n=18): 73,6 (18,4). p=0,398.</p> <p><i>Escola</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=20): 67,1 (19,7).</p>
--	---	--	--

	<p>tratamento e após seis meses, através do instrumento KINDLR®), qualidade de vida dos pais e familiares (antes do tratamento e após seis meses, através do instrumento ULQIE - <i>Ulm Quality of Life Inventory for Parents</i>).</p>		<p>Grupo Controle (n=18): 66,3 (18,2). p=0,901. <i>TOTAL</i> Grupo sapropterina (n=20): 74,5 (11,2). Grupo Controle (n=18): 74,9 (12,7). p=0,899.</p> <p>Qualidade de vida dos pacientes (PAIS/FAMILIARES - antes do tratamento e após seis meses, através do instrumento KINDLR®)</p> <p><i>Estado físico</i> Grupo sapropterina (n=24): 75,9 (16,2). Grupo Controle (n=25): 77,8 (15,3). p=0,678.</p> <p><i>Bem-estar psicológico</i> Grupo sapropterina (n=24): 77,6 (16,1). Grupo Controle (n=25): 82,6 (9,4). p=0,176.</p> <p><i>Autoestima</i> Grupo sapropterina (n=24): 71,7 (18,8). Grupo Controle (n=25): 69,3 (11,0). p=0,578.</p> <p><i>Família</i> Grupo sapropterina (n=24): 73,2 (19,6). Grupo Controle (n=25): 77,7 (12,8).</p>
--	---	--	--

			<p>p=0,346.</p> <p><i>Amigos</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=24): 74,2 (16,4). Grupo Controle (n=25): 75,4 (13,4). p=0,780.</p> <p><i>Escola</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=24): 66,8 (20,1). Grupo Controle (n=25): 73,0 (16,0). p=0,296.</p> <p><i>TOTAL</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=24): 70,4 (14,2). Grupo Controle (n=25): 71,8 (8,4). p=0,716.</p> <p>Qualidade de vida dos pais e familiares (antes do tratamento e após seis meses, através do instrumento ULQIE - <i>Ulm Quality of Life Inventory for Parents</i>).</p> <p><i>Funcionamento físico e diário</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=24): 19,5 (4,7). Grupo Controle (n=25): 19,9 (3,5). p=0,727.</p> <p><i>Satisfação com o suporte familiar</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=24): 18,5 (4,7). Grupo Controle (n=25): 19,7 (3,7). p=0,308.</p>
--	--	--	--

			<p><i>Estabilidade emocional</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=24): 10,0 (3,2). Grupo Controle (n=25): 9,6 (2,5). p=0,664.</p> <p><i>Autodesenvolvimento</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=24): 7,6 (3,6). Grupo Controle (n=25): 9,7 (3,1). p=0,029.</p> <p><i>Bem-estar</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=24): 11,0 (2,9). Grupo Controle (n=25): 12,0 (2,0). p=0,162.</p> <p><i>TOTAL</i></p> <p>Grupo sapropterina (n=24): 76,5 (18,2). Grupo Controle (n=25): 80,8 (12,4). p= 0,341.</p>
--	--	--	--

Anexo 2. Instrumento PKU-QOL

Módulos	Domínios	Itens do PKU-QOL (múltiplos itens para escores)	PKU-QOL Crianças (40 itens)	PKU-QOL Adolescentes (58 itens)	PKU-QOL Adultos (65 itens)	PKU-QOL Pais e/ou Familiares (54 itens)
Sintomas (FNC)	Avaliação da própria condição de saúde			•	•	•
	Dores de cabeça		•	•	•	•
	Dores de estômago		•	•	•	•
	Cansaço		•	•	•	•
	Falta de concentração		•	•	•	•
	Pensamento lento		•	•	•	•
	Mãos trêmulas				•	
	Irritabilidade		•	•	•	•
	Agressividade		•	•	•	•
	Mau humor		•	•	•	•
	Tristeza		•	•	•	•
	Ansiedade		•	•	•	•
FNC em geral	<i>Impacto emocional da FNC</i>	Sentimento de inconformismo sobre a doença	•	•	•	•
		Preocupações sobre o futuro		•	•	•
		Preocupações sobre futuros filhos		•	•	•
		Aceitação da doença	•	•	•	•
		Autoestima	•	•	•	•
	<i>Impacto prático da FNC</i>	Carga de cuidados da doença	•	•	•	•
		Peso das visitas médicas	•	•	•	•
		Manutenção das atividades no trabalho		•	•	•
		Tempo gasto em tarefas administrativas			•	•
		Ausências/faltas no trabalho				•
		Dificuldade de realizar outras atividades devido à				•

		carga de cuidados da doença				
	<i>Impacto social da FNC</i>	Explica a situação para terceiros	•	•	•	•
		Discute a doença dentro da família	•	•	•	•
		Dificuldade em fazer amigos	•	•	•	•
		Impacto no relacionamento com o(a) parceiro(a)				•
		Manter amizades				•
		Impacto da doença nos(as) irmãos(as) da criança				•
	Impacto global da FNC	<i>Itens dos impactos emocionais, práticos e sociais da doença</i>				
	Ansiedade – exames de sangue	Ansiedade na coleta de sangue (braço)	•	•	•	•
		Ansiedade na coleta de sangue (dedo)	•	•	•	•
	Impacto da ansiedade infantil – exames de sangue	Impacto da ansiedade da criança no exame de sangue dos pais (braço)				•
		Impacto da ansiedade da criança no exame de sangue dos pais (dedo)				•
	Ansiedade – Níveis de FAL		•	•	•	•
	Ansiedade – Níveis de FAL durante a gravidez				•	
	Impacto financeiro da doença			•	•	
	Informação sobre a doença			•	•	
Administração dos suplementos proteicos livres de fenilalanina	Aderência aos suplementos proteicos livres de fenilalanina	Frequência de ingestão do suplemento	•	•	•	

		Aderência/Conformidade ao suplemento	•	•	•	•
		Suplemento não ingerido por conta da escola		•		
		Suplemento não ingerido por restrições no trabalho		•	•	
	Culpa diante da baixa ingestão do suplemento		•	•	•	•
	Impacto da suplementação na família		•	•	•	•
	Impactos práticos da suplementação	Inibição/vergonha de tomar o suplemento.	•	•	•	
		Falta de espontaneidade/liberdade relacionadas ao suplemento		•	•	•
		Dificuldade de comer fora por conta dos suplementos		•	•	•
		Dificuldade em viajar, transportar comida específica para FNC em eventos ou situações especial		•	•	•
	Sabor dos suplementos proteicos livres de fenilalanina		•	•	•	•
	Gestão dos suplementos proteicos livres de fenilalanina					•
Restrição dietética de proteínas	Tentações alimentares	Tentação / Aderência	•	•	•	
		Tentação não emocional	•	•	•	
	Aderência à dieta	Aderência/conformidade à dieta	•	•	•	•
		Comer alimentos proibidos secretamente	•	•	•	

		Mudança na dieta por restrições escolares/universitárias		•	•	
		Mudança na dieta por restrições no trabalho		•	•	
		Comer alimentos proibidos intencionalmente				
	Gestão da dieta	Dificuldade em monitorar a restrição proteica da dieta				•
		Dificuldade em monitorar a quantidade de calorias				•
		Tristeza diante da proibição de alimentos para a criança				•
		Preocupe-se que a criança se alimente secretamente				•
		É difícil quando uma criança tem que seguir a dieta na frente dos outros				•
		Impacto da dieta no relacionamento com a criança				•
	Impacto prático da dieta	Carga de pesar / estimar a quantidade de proteína na comida		•	•	•
		Falta de espontaneidade/ liberdade devido à dieta FNC		•	•	•
		Dificuldade de comer fora devido à dieta		•	•	•
		Necessidade de planejar refeições com antecedência		•	•	•
		Aspectos demorados da dieta		•	•	•
		Complexidade para cozinhar		•	•	•

		Dificuldade em viajar, transportar comida específica para FNC em eventos ou situações especiais		•	•	•
	Impacto social da dieta	Sente-se diferente por causa da dieta	•	•	•	
		Relacionamento dentro da família	•	•	•	
		Tentações emocionais	•	•	•	
		Timidez/vergonha depois da dieta	•	•	•	
		Isolamento devido à dieta	•	•	•	
		Cozinhar para terceiros			•	
	Impacto global da dieta	Itens dos impactos práticos e emocionais da restrição proteica (dieta)		•	•	
	Dificuldade global em seguir a dieta		•	•	•	
	Sentimento de culpa por não seguir a dieta		•	•	•	•
	Sabor dos suplementos proteicos livres de fenilalanina		•	•	•	
	Prazer na alimentação		•	•	•	•

Fonte: Tradução livre do instrumento validado por Regnault e colaboradores em 2015⁽⁷³⁾.

CÓPIA DA BULA

Kuvan[®] 100 mg

dicloridrato de sapropterina 100 mg

APRESENTAÇÕES

Frasco contendo 30 comprimidos de 100 mg

Frasco contendo 120 comprimidos de 100 mg

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

dicloridrato de sapropterina - 100 mg (equivalente a 76,8 mg de sapropterina base)

Excipientes: ácido ascórbico, crospovidona, D-manitol, estearil fumarato de sódio, fosfato de cálcio dibásico, riboflavina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kuvan é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes adultos e pediátricos a partir de um mês de idade com fenilcetonúria (PKU), que se mostraram responsivos a este tratamento.

Kuvan também é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 4 anos de idade com deficiência de tetrahydrobiopterina (BH4), que se mostraram responsivos a este tratamento.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O programa de desenvolvimento clínico de Fase III para Kuvan incluiu 2 estudos, controlados com placebo em pacientes com PKU. Os resultados destes estudos demonstraram a eficácia de Kuvan na diminuição dos níveis de fenilalanina no sangue e no aumento da tolerância à fenilalanina na dieta alimentar. Em 88 indivíduos com PKU fracamente controlada, que apresentavam níveis plasmáticos elevados de fenilalanina na triagem, a administração de 10 mg/kg/dia de dicloridrato de sapropterina reduziu significativamente os níveis plasmáticos de fenilalanina em comparação com o placebo. Os níveis plasmáticos iniciais de fenilalanina para o grupo de tratamento com Kuvan e para o grupo placebo foram semelhantes, com uma média \pm DP dos níveis plasmáticos iniciais de fenilalanina de 843 ± 300 $\mu\text{mol/L}$ e 888 ± 323 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente. A média \pm DP da diminuição a partir da linha de base nos níveis plasmáticos de fenilalanina no final do período de estudo de 6 semanas foi de 236 ± 257 $\mu\text{mol/L}$ para o grupo de tratamento com dicloridrato de sapropterina ($n = 47$) comparativamente com um aumento de $2,9 \pm 240$ $\mu\text{mol/L}$ para o grupo placebo ($n = 41$) ($p < 0,001$). Para os pacientes com valores plasmáticos iniciais de fenilalanina ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$, 41,9% (13/31) dos pacientes tratados com dicloridrato de sapropterina e 13,2% (5/38) dos pacientes tratados com placebo apresentavam valores plasmáticos de fenilalanina < 600 $\mu\text{mol/L}$ no final do período de estudo de 6 semanas ($p = 0,012$).

Em outro estudo de 10 semanas, controlado por placebo, 45 pacientes com PKU com os níveis sanguíneos de fenilalanina controlados por uma dieta estável restritiva em fenilalanina (fenilalanina

no sangue $\leq 480 \mu\text{mol/L}$ aquando do recrutamento) foram aleatorizados na proporção de 3:1 para o grupo em tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia ($n = 33$) ou para o grupo placebo ($n = 12$). Após 3 semanas de tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia, os níveis plasmáticos de fenilalanina foram significativamente reduzidos; a média \pm DP da diminuição no nível sanguíneo de fenilalanina, a partir da linha de base, neste grupo foi de $149 \pm 134 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$).

Após 3 semanas, os indivíduos de ambos os grupos de tratamento com sapropterina e com placebo continuaram com as suas dietas restritivas em fenilalanina e a ingestão de fenilalanina na dieta alimentar foi aumentada ou diminuída utilizando suplementos padrão de fenilalanina com o objetivo de manter os níveis plasmáticos de fenilalanina $< 360 \mu\text{mol/L}$. Foi observada uma diferença significativa na tolerância à fenilalanina ingerida na dieta no grupo de tratamento com sapropterina comparativamente com o grupo placebo. A média \pm DP do aumento da tolerância à fenilalanina ingerida na dieta foi de $17,5 \pm 13,3 \text{ mg/kg/dia}$ para o grupo tratado com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia, comparativamente com $3,3 \pm 5,3 \text{ mg/kg/dia}$ para o grupo placebo ($p = 0,006$). Para o grupo de tratamento com sapropterina, a média \pm DP da tolerância total à fenilalanina ingerida na dieta foi de $38,4 \pm 21,6 \text{ mg/kg/dia}$ durante o tratamento com dicloridrato de sapropterina a 20 mg/kg/dia em comparação com $15,7 \pm 7,2 \text{ mg/kg/dia}$ antes do tratamento.

População pediátrica

A segurança, a eficácia e a farmacocinética populacional de dicloridrato de sapropterina foram estudadas em dois estudos em crianças menores de 4 anos com diagnóstico confirmado de fenilcetonúria (PKU).

O estudo SPARK foi um estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado. Cinquenta e seis pacientes pediátricos com PKU com idade entre 2 e 47 meses foram randomizados 1:1 para receber 10 mg/kg/dia de dicloridrato de sapropterina, além de uma dieta restrita em fenilalanina ($n = 27$) ou apenas uma dieta restrita em fenilalanina ($n = 29$) durante um período de estudo de 26 semanas.

Pretendeu-se que todos os pacientes mantivessem níveis de fenilalanina dentro de uma faixa de 120-360 $\mu\text{mol/L}$ (definido como ≥ 120 a $< 360 \mu\text{mol/L}$) através da ingestão dietética monitorada durante o período de estudo de 26 semanas. Se, após aproximadamente 4 semanas, a tolerância à fenilalanina do paciente não tivesse aumentado em $> 20\%$ em comparação com o início do estudo, a dose de dicloridrato de sapropterina era aumentada em uma única etapa para 20 mg/kg/dia.

Os resultados do estudo demonstraram que a dosagem diária com 10 ou 20 mg/kg/dia de dicloridrato de sapropterina e a dieta restrita em fenilalanina levou a melhoras estatisticamente significativas na tolerância dietética de fenilalanina em comparação com a restrição dietética de fenilalanina sozinha, mantendo os níveis sanguíneos de fenilalanina dentro da faixa alvo (≥ 120 a $< 360 \mu\text{mol/L}$). Apenas dois pacientes precisaram de uma dose de 20 mg/kg/dia. A tolerância média ajustada da fenilalanina na dieta do grupo que recebeu dicloridrato de sapropterina mais dieta restrita em fenilalanina foi de 80,6 mg/kg/dia, apresentando uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) em comparação com a tolerância média ajustada da fenilalanina na dieta no grupo que só recebeu terapia dietética de fenilalanina (50,1 mg/kg/dia).

O segundo estudo (PKU-015) foi um estudo multicêntrico, aberto, de braço único, em 93 pacientes pediátricos com PKU, com idades entre 1 mês e 6 anos, que apresentavam níveis de fenilalanina maiores ou iguais a 360 $\mu\text{mol/L}$ na triagem. Todos os pacientes foram tratados com 20 mg/kg de Kuvan por dia e mantidos com uma dieta restrita em fenilalanina. Na Semana 4, 65 pacientes (70%)

foram identificados como respondedores. A média (\pm DP) de redução de fenilalanina no sangue aos 6 meses foi de $-93,9 (\pm 209,93) \mu\text{mol/L}$.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

Grupo farmacoterápico: Diversos produtos do trato alimentar e do metabolismo, código ATC: A16AX07

Mecanismo de ação

A hiperfenilalaninemia (HPA) é diagnosticada como uma elevação anormal nos níveis séricos de fenilalanina, sendo geralmente causada por mutações autossômicas recessivas nos genes que codificam a enzima fenilalanina hidroxilase (no caso da fenilcetonúria, PKU) ou as enzimas envolvidas na biossíntese ou regeneração da 6R-tetrahydrobiopterina (6R-BH4) (no caso da deficiência de BH4). A deficiência de BH4 é um grupo de doenças causadas por mutações ou deleções dos genes que codificam uma das cinco enzimas envolvidas na biossíntese ou reciclagem de BH4. Em ambos os casos, a fenilalanina não pode ser transformada de modo eficiente no aminoácido tirosina, causando aumento dos níveis de fenilalanina no sangue.

A sapropterina é uma versão sintética da 6R-BH4 de ocorrência natural, um cofator das hidroxilases para a fenilalanina, tirosina e triptofano.

A justificativa para administração de Kuvan em pacientes que apresentam PKU responsiva a BH4 é potencializar a atividade da fenilalanina hidroxilase defeituosa e assim aumentar ou restaurar o metabolismo oxidante de fenilalanina suficiente para reduzir ou manter os níveis séricos de fenilalanina, prevenir ou reduzir o acúmulo adicional de fenilalanina e aumentar a tolerância ao consumo dietético de fenilalanina. A justificativa para a administração de Kuvan em pacientes que apresentam deficiência de BH4 é repor os níveis deficientes de BH4, restaurando assim a atividade da fenilalanina hidroxilase.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

Sapropterina é absorvida após a administração oral do comprimido dissolvido, e a concentração sérica máxima (Cmax) é atingida 3 a 4 horas após a administração em jejum. A taxa e a extensão de absorção da sapropterina são influenciadas pelo alimento. A absorção de sapropterina é maior após uma refeição hiperlipídica e hipercalórica em comparação ao jejum, resultando em concentrações séricas máximas em média 40-85% mais elevadas atingidas 4 a 5 horas após a administração.

A biodisponibilidade absoluta ou biodisponibilidade para humanos após a administração oral é desconhecida.

Distribuição

Em estudos não clínicos, a sapropterina foi distribuída principalmente aos rins, glândulas adrenais e fígado, conforme observado pelos níveis de concentrações totais e reduzidas de biopterina. Em ratos, após a administração intravenosa de sapropterina radiomarcada, a radioatividade foi distribuída aos fetos.

Biotransformação

O dicloridrato de sapropterina é metabolizado principalmente no fígado em diidrobiopterina e biopterina. Uma vez que o dicloridrato de sapropterina é uma versão sintética da 6R-BH4 de ocorrência natural, pode-se esperar razoavelmente que sofra o mesmo metabolismo, incluindo regeneração de 6R-BH4.

Eliminação

Após a administração intravenosa a ratos, o dicloridrato de sapropterina é excretado principalmente na urina. Após a administração oral, é eliminado principalmente nas fezes, com uma pequena proporção excretada na urina.

Farmacocinética populacional

A análise da farmacocinética populacional da sapropterina, que incluiu pacientes de um mês até aos 49 anos de idade, indicou que o peso corporal é a única covariável que afeta significativamente a depuração ou o volume de distribuição.

Interações medicamentosas

Com base num estudo *in vitro*, existe potencial de o dicloridrato de sapropterina inibir a glicoproteína-p (P-gp) e a proteína de resistência ao câncer da mama (BCRP) no intestino, em doses terapêuticas. A inibição da BCRP requer uma maior concentração intestinal de Kuvan, em comparação com a P-gp, uma vez que a potência inibitória no intestino para a BCRP (IC50 = 267µM) é inferior à potência inibitória para a P-gp (IC50 = 158 µM).

Um estudo *in vivo* de interação medicamentosa mostrou que em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de Kuvan (na dose terapêutica máxima de 20 mg/kg) não teve efeito na farmacocinética de uma dose única de digoxina (substrato da P-gp) administrada concomitantemente. Com base nos resultados *in vitro* e *in vivo*, não é provável que a coadministração de Kuvan aumente a exposição sistêmica a fármacos que sejam substratos da BCRP.

Dados pré-clínicos de segurança

Dados não clínicos revelam que não há riscos especiais para humanos com base em estudos convencionais de segurança farmacológica (SNC, sistema respiratório, cardiovasculares, geniturinário) e toxicidade reprodutiva.

Não foram vistas alterações renais em saguis após o tratamento crônico com doses orais de até 320 mg/kg por dia, aproximadamente 2,6 vezes a dose mais alta prevista para humanos, com base na área da superfície corporal.

Não foi encontrada evidência clara de atividade teratogênica em ratos e em coelhos, a doses aproximadamente 3 a 10 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano com base na área da superfície corporal.

A excreção da biopterina total no leite foi demonstrada em ratos por via intravenosa. Não foi observado aumento nas concentrações totais de biopterina nos fetos ou no leite de ratos após a administração oral de 10 mg/kg de dicloridrato de sapropterina.

Carcinogênese e mutagênese

Não foi observada qualquer atividade tumorigênica em um estudo de carcinogenicidade oral em camundongos com doses de até 250 mg/kg por dia (12,5 a 50 vezes a faixa de doses terapêuticas para humanos).

A sapropterina foi identificada como sendo fracamente mutagênica em células bacterianas e foi detectado um aumento de aberrações cromossômicas em células de pulmão e de ovário de hamster chinês. No entanto, a sapropterina não demonstrou ser genotóxica no teste *in vitro* com linfócitos humanos nem em testes *in vivo* do micronúcleo em camundongos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade grave à sapropterina ou a qualquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Casos de reações de hipersensibilidade, incluindo reações alérgicas graves, foram relatados com Kuvan no cenário pós-comercialização. Kuvan deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de hipersensibilidade à sapropterina ou a qualquer um dos excipientes. Informe os pacientes sobre sinais e sintomas de reações alérgicas graves, incluindo erupções cutâneas, rinorreia, taquicardia, angioedema, espirros, sibilos, grave dificuldade para respirar ou tontura, e para buscar atendimento médico caso apresentem esses sinais.

Pacientes em tratamento com Kuvan devem manter uma dieta restrita em fenilalanina e devem ser submetidos regularmente a uma avaliação clínica (níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, aporte nutricional e desenvolvimento psicomotor).

A deficiência na via metabólica de fenilalanina-tirosina-dihidroxi-L-fenilalanina (DOPA) de forma sustentada ou recorrente, pode resultar numa síntese deficiente das proteínas corporais e dos neurotransmissores.

Kuvan pode causar baixos níveis séricos de fenilalanina. Em um estudo, houve um maior número de pacientes com menos de 4 anos de idade que apresentaram pelo menos um episódio de fenilalanina no sangue < 120 µmol/L em comparação a pacientes com mais de 4 anos de idade. A exposição prolongada a baixos níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue durante a infância tem sido associada a um desenvolvimento neurológico insuficiente. Durante o tratamento com Kuvan é necessária a monitorização ativa da fenilalanina ingerida na dieta e da ingestão total de proteínas para garantir o controle adequado dos níveis de fenilalanina no sangue e o equilíbrio nutricional.

Recomenda-se a supervisão de um médico ao longo da doença, uma vez que os níveis de fenilalanina no sangue podem aumentar.

Os dados relativos à utilização prolongada de Kuvan são limitados.

Recomenda-se precaução quando Kuvan for utilizado em pacientes com predisposição para convulsões. Eventos de convulsão e exacerbação de convulsão foram relatados em tais pacientes.

A sapropterina deve ser utilizada com precaução em pacientes que façam tratamento concomitante com levodopa, pois o tratamento combinado com sapropterina pode provocar um aumento da excitabilidade e irritabilidade.

Foram reportadas gastrite e esofagite como reações adversas graves. Monitore os pacientes para sinais e sintomas dessas condições.

Poderá haver rebote na interrupção do tratamento, definido por um aumento nos níveis séricos de fenilalanina acima dos níveis pré-tratamento.

Uso em populações especiais

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Kuvan em mulheres grávidas, é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à gestação, desenvolvimento embrionário/fetal, nascimento ou desenvolvimento pós-natal.

Dados disponíveis sobre o risco materno e/ou embriofetal associado à doença com base no *Maternal Phenylketonuria Collaborative Study* (Estudo de Colaboração da Fenilcetonúria Materna) em 468 gestações e 331 nascidos vivos em mulheres afetadas por PKU, demonstraram que níveis não controlados de fenilalanina acima de 600 µmol/L estão associados a uma incidência muito alta de anomalias neurológicas, cardíacas, do crescimento e dismorfismo facial.

Os níveis séricos maternos de fenilalanina deverão ser rigorosamente controlados antes e durante a gestação. Caso os níveis maternos de fenilalanina não sejam controlados rigorosamente antes e durante a gestação, isto poderá ser prejudicial para a mãe e o feto. A restrição supervisionada pelos médicos do consumo dietético de fenilalanina antes e durante toda a gestação é a primeira escolha de tratamento neste grupo de pacientes.

O uso de Kuvan deverá ser considerado apenas se o controle dietético rigoroso não reduzir adequadamente os níveis séricos de fenilalanina. Recomenda-se cautela ao se prescrever a gestantes.

Categoria de risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Não se sabe se a sapropterina ou seus metabólitos são excretados no leite materno humano. Kuvan não deverá ser utilizado durante a lactação.

Uso geriátrico

A segurança e a eficácia de Kuvan em pacientes com idade superior a 65 anos não foram estabelecidas. É necessária precaução ao administrar o medicamento a pacientes idosos.

Uso pediátrico

Não há dados clínicos disponíveis em pacientes com menos de um mês de idade para a indicação PKU.

Não há dados de estudos clínicos disponíveis na indicação deficiência de BH4 em pacientes com menos de 4 anos de idade.

Pacientes com comprometimento renal e hepático

A segurança e a eficácia de Kuvan não foram estabelecidas em pacientes que apresentam insuficiência renal ou hepática.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Combinações a serem utilizadas com cautela

Apesar de a administração concomitante de inibidores da diidrofolato redutase (ex.: metotrexato, trimetoprim) não ter sido estudada, tais medicamentos podem interferir no metabolismo de BH4. Recomenda-se precaução ao utilizar estes agentes durante o tratamento com Kuvan.

BH4 é um co-fator da óxido nítrico sintetase. Recomenda-se precaução durante a utilização concomitante de Kuvan com todos os agentes que provocam vasodilatação, incluindo os administrados topicamente, que afetam o metabolismo ou a ação do óxido nítrico (NO), incluindo doadores clássicos de NO (ex.: trinitrato de glicerila (GTN), dinitrato de isossorbida (ISDN), nitroprussida de sódio (SNP) e molsidomina), inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) e minoxidil.

É necessário cautela quando da prescrição de Kuvan a pacientes em tratamento com levodopa. Eventos de convulsão, exacerbação de convulsão e aumento da excitabilidade e irritabilidade têm sido observados durante a coadministração de levodopa e sapropterina em pacientes com deficiência de BH4.

Interação com alimentos

A absorção de sapropterina é mais elevada após uma refeição hiperlipídica e hipercalórica em comparação ao jejum, resultando em concentrações séricas máximas em média 40-85% mais elevadas atingidas 4 a 5 horas após a administração.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Após aberto, manter em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e consumir em até 1 mês. O frasco deve ser fechado após a administração de cada dose. Manter o frasco bem fechado para proteger da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Kuvan apresenta-se na forma de comprimidos solúveis. Estes podem ser de cor branca a amarelo-claro e têm a impressão “177” em uma das faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Kuvan deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de PKU e deficiência de BH4.

Durante o tratamento com Kuvan, é necessária monitorização ativa da fenilalanina ingerida na dieta e da ingestão total de proteínas, para garantir o controle adequado dos níveis de fenilalanina no sangue e o equilíbrio nutricional.

Como a hiperfenilalaninemia (HPA) decorrente de PKU ou deficiência de BH4 é uma condição crônica, caso seja demonstrada resposta ao tratamento, o Kuvan destina-se à utilização de longo prazo. No entanto, existe informação limitada no que se refere ao uso crônico de Kuvan.

POSOLOGIA

Kuvan está disponível em comprimidos de 100 mg. A dose diária, calculada com base no peso corporal, deve ser arredondada para o valor mais próximo de 100. Por exemplo, uma dose calculada de 401 a 450 mg deve ser arredondada para 400 mg, correspondendo 4 comprimidos em cada dose. Uma dose calculada de 451 mg a 499 mg deve ser arredondada para 500 mg, correspondendo a 5 comprimidos.

Fenilcetonúria

A dose inicial de Kuvan em pacientes adultos e pediátricos a partir de um mês de idade com PKU é de 10 mg/kg de peso corporal, numa dose única diária. A dose deve ser ajustada, geralmente, entre 5 e 20 mg/kg/dia em pacientes a partir de 4 anos de idade ou entre 10 e 20 mg/kg/dia em pacientes com menos de 4 anos de idade, para atingir e manter os níveis adequados de fenilalanina no sangue, tal como definido pelo médico.

Deficiência de BH4

A dose inicial de Kuvan em pacientes adultos e pediátricos a partir de 4 anos de idade com deficiência de BH4 é de 2 a 5 mg/kg de peso corporal, numa dose total diária. As doses podem ser ajustadas até um total de 20 mg/kg/dia.

Determinação da resposta

É de primordial importância que se inicie o tratamento com Kuvan o mais cedo possível, de forma a evitar o aparecimento de manifestações clínicas de distúrbios neurológicos não reversíveis, em pacientes pediátricos e deficiências cognitivas e distúrbios psiquiátricos em adultos, devido à elevação continuada de fenilalanina no sangue.

A resposta ao Kuvan é determinada por uma diminuição da fenilalanina plasmática após o tratamento com Kuvan. Os níveis plasmáticos de fenilalanina devem ser avaliados antes de iniciar o Kuvan e após uma semana de administração com Kuvan, na dose inicial recomendada. Se for observada uma redução insatisfatória dos níveis de fenilalanina no sangue, a dose de Kuvan pode ser aumentada, semanalmente, até um máximo de 20 mg/kg/dia, com uma monitorização semanal continuada dos níveis de fenilalanina no sangue ao longo do período de um mês. A fenilalanina na dieta alimentar deve ser mantida num nível constante durante este período.

Uma resposta satisfatória é definida como uma redução $\geq 30\%$ nos níveis de fenilalanina no sangue ou como a obtenção dos objetivos terapêuticos de fenilalanina no sangue, definidos pelo médico para cada paciente, individualmente. Os pacientes que não consigam atingir este nível de resposta durante o período descrito de um mês de testes, devem ser considerados como sem resposta e não devem

receber tratamento com Kuvan. Assim que tenha sido estabelecida uma resposta ao Kuvan, a dose pode ser ajustada dentro do intervalo de 5 a 20 mg/kg/dia em pacientes a partir de 4 anos de idade ou entre 10 e 20 mg/kg/dia em pacientes com menos de 4 anos de idade, de acordo com a resposta à terapêutica.

Recomenda-se que os níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue sejam determinados uma ou duas semanas após cada ajuste posológico e monitorizados com frequência posteriormente. Os pacientes em tratamento com Kuvan devem manter uma dieta restrita em fenilalanina e serem regularmente submetidos a uma avaliação clínica (níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, aporte nutricional e desenvolvimento psicomotor).

MODO DE USAR

O Kuvan deve ser administrado juntamente com uma refeição para aumentar a absorção.

Para pacientes com PKU, o Kuvan deve ser administrado como dose única diária no mesmo horário, de preferência pela manhã.

Para pacientes com deficiência de BH4, divida a dose diária total em 2 ou 3 administrações, distribuídas ao longo do dia.

Os pacientes devem ser orientados a não ingerir o dessecante que se encontra no interior do frasco.

O número prescrito de comprimidos deve ser colocado num copo de água e agitado até a dissolução. A dissolução pode demorar alguns minutos. Os comprimidos podem ser triturados para dissolução mais rápida. A solução poderá conter pequenas partículas, as quais não afetam a eficácia do medicamento. A solução deve ser ingerida em até 15 a 20 minutos.

Adultos e crianças acima de 20 kg de peso corporal

O número prescrito de comprimidos deve ser colocado num copo com 120 a 240 mL de água e agitado até dissolução.

Crianças até 20 kg de peso corporal

O número adequado de comprimidos de 100 mg deve ser dissolvido num volume de água representado nas Tabelas 1-2 com base na dose diária total prescrita. Um dispositivo de medição preciso (por exemplo, copo-medida ou seringa de dosagem oral) com graduações adequadas deve ser usado para medir a quantidade correta de água para a dissolução do Kuvan.

Os dispositivos de medição necessários para a administração em crianças com peso corporal de até 20 kg (ou seja, copo-medida com graduações de 20, 40, 60, 80 mL; seringas para uso oral de 10 mL e 20 mL com graduação em divisões de 1 mL) não estão incluídos na embalagem de Kuvan. Esses dispositivos são fornecidos aos centros de referência em tratamento de fenilcetonúria para serem fornecidos aos cuidadores dos pacientes.

Se apenas uma porção dessa solução precisar ser administrada, uma seringa de dosagem oral deve ser usada para retirar o volume de solução a ser administrada. A solução pode ser transferida para outro copo para a administração do medicamento. Para bebês pequenos que não conseguem beber de um copo, a solução correspondente à dose diária prescrita pode ser administrada diretamente na boca através da seringa de dosagem oral. Uma seringa de dosagem oral de 10 mL deve ser utilizada para

administração de volumes ≤ 10 mL e uma seringa de dosagem oral de 20 mL deve ser usada para administração de volumes > 10 mL.

Tabela 1: Tabela de dosagem de 10 mg/kg por dia para crianças com peso até 20 kg

Peso (kg)	Dose total (mg/dia)	Número de comprimidos a serem dissolvidos	Volume de dissolução (mL)	Volume de solução a ser administrado (mL)*
2	20	1	20	4
3	30	1	20	6
4	40	1	20	8
5	50	1	20	10
6	60	1	20	12
7	70	1	20	14
8	80	1	20	16
9	90	1	20	18
10	100	1	20	20
11	110	2	40	22
12	120	2	40	24
13	130	2	40	26
14	140	2	40	28
15	150	2	40	30
16	160	2	40	32
17	170	2	40	34
18	180	2	40	36
19	190	2	40	38
20	200	2	40	40

*Reflete o volume para a dose diária total.

Descarte a solução de comprimidos não utilizada dentro de 20 minutos.

Tabela 2: Tabela de dosagem de 20 mg/kg por dia para crianças com peso até 20 kg

Peso (kg)	Dose total (mg/dia)	Número de comprimidos a serem dissolvidos	Volume de dissolução (mL)	Volume de solução a ser administrado (mL)*
2	40	1	20	8
3	60	1	20	12
4	80	1	20	16
5	100	1	20	20
6	120	2	40	24
7	140	2	40	28
8	160	2	40	32
9	180	2	40	36
10	200	2	40	40
11	220	3	60	44
12	240	3	60	48
13	260	3	60	52
14	280	3	60	56
15	300	3	60	60
16	320	4	80	64
17	340	4	80	68
18	360	4	80	72
19	380	4	80	76
20	400	4	80	80

*Reflete o volume para a dose diária total.

Descarte a solução de comprimidos não utilizada dentro de 20 minutos.

Ajuste de dose

O tratamento com Kuvan pode reduzir os níveis plasmáticos de fenilalanina para um valor terapêutico inferior ao desejado. Pode ser necessário o ajuste da dose de sapropterina ou a modificação da ingestão de fenilalanina na dieta alimentar, para atingir e manter os níveis de fenilalanina no sangue dentro do intervalo terapêutico desejado.

Os níveis plasmáticos de fenilalanina e de tirosina devem ser analisados, particularmente em crianças, uma a duas semanas após cada ajuste de dose e devem ser monitorados com frequência a partir daí, sob acompanhamento do médico prescritor.

Caso seja observado um controle inadequado dos níveis de fenilalanina no sangue durante o tratamento com Kuvan, deve ser revista a adesão do paciente ao tratamento prescrito e a sua dieta alimentar, antes de ser considerado um ajuste da dose de Kuvan.

A descontinuação do tratamento com Kuvan só deve ser realizada sob a supervisão de um médico. Pode ser necessário monitoramento mais frequente, uma vez que os níveis de fenilalanina no sangue podem aumentar. Para manter os níveis plasmáticos de fenilalanina dentro do intervalo terapêutico desejado pode ser necessária uma modificação da dieta alimentar.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências de ocorrência são definidas como:

Muito comuns (> 1/10)

Comuns (> 1/100 e ≤ 1/10)

Incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Raras ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$)

Muito raras ($\leq 1/10.000$)

Aproximadamente 35% dos 579 pacientes tratados com dicloridrato de sopropterina (5 a 20 mg/kg/dia) em estudos clínicos de Kuvan apresentaram reações adversas. Os eventos relatados mais comumente são dor de cabeça e rinorreia.

Em um ensaio clínico adicional, aproximadamente 30% das 27 crianças com menos de 4 anos de idade que foram tratadas com dicloridrato de sopropterina (10 ou 20 mg/kg/dia) apresentaram reações adversas. As reações adversas observadas com maior frequência são “diminuição do nível do aminoácido” (hipofenilalaninemia), vômitos e rinite.

Nos estudos clínicos pivotais realizados com Kuvan, foram identificados os efeitos indesejáveis a seguir.

Distúrbios do sistema nervoso:

Muito comuns: Cefaleia

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

Muito comuns: Rinorreia

Comuns: Dor faringolaríngea, congestão nasal, tosse

Distúrbios gastrointestinais:

Comuns: Diarreia, vômito, dor abdominal

Distúrbios do metabolismo e da nutrição:

Comuns: Hipofenilalaninemia

Informações adicionais

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-comercialização:

Reações de hipersensibilidade (incluindo reações alérgicas graves e erupção cutânea), dispepsia, gastrite, náusea, dor esofaríngea, esofagite, dor orofaríngea e faringite.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Foram relatadas cefaleia e tontura após a administração de dicloridrato de sopropterina acima da dose máxima recomendada de 20 mg/kg/dia. Foi observada uma redução do intervalo QT (-8,32 ms) em um estudo com dose única supratrapêutica de 100 mg/kg (5 vezes a dose máxima recomendada). O tratamento da superdosagem deverá ser sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.7333.0004

Farmacêutica responsável: Helena Satie Komatsu
CRF-SP nº 19714

Importado por:

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.
Rua James Joule, nº 92
São Paulo/SP
CEP: 04576-080
CNPJ: 08.002.360/0001-34

Fabricado por:

Excella GmbH & Co. KG
Feucht – Alemanha

Embalado por:

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork
Irlanda

Ou

Millmount Healthcare Ltd
Block-7, City North Business Campus, Stamullen,
Co. Meath, Irlanda

SAC: 0800-722-0350

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/05/2020.

