

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Sapropterina para fenilcetonúria - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
21/08/2018	Profissional de saúde	1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
22/08/2018	Profissional de saúde	1ª - Concordo parcialmente da recomendação preliminar. A sapropterina tem bons resultados no tratamento de pacientes com Fenilcetonúria mas tem custo elevado. 2ª - Sim, Já existem vários trabalhos científicos mostrando real contribuição da sapropterina em pacientes com Fenilcetonúria. 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
22/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Medicação de extrema necessidade pra paciente com deficiência de fenilcetonúria. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
22/08/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
22/08/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
22/08/2018	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Sim, Qualidade de vida do paciente	
23/08/2018	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Tenho pacientes que usam e tiveram sua qualidade de vida muito melhorada 2ª - Não 3ª - Sim, O preço compensa pois as complicações tem um custo maior, tanto médico, como social (necessidade de cuidados familiares, escolares e de terceiros) 4ª - Não 5ª - Não	
23/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
23/08/2018	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/08/2018	Interessado no tema	1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. A inclusão da medicação ajudaria muitas pessoas . 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	Clique aqui
26/08/2018	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
26/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A vida alimentar de minha filha depende dessa medicação 2ª - Sim, Não entendi bem. Mas acredito que todos os exames feitos em minha filha até hj diz tudo. 3ª - Sim, O preço da medicação é e acessível pra maioria dos pacientes 4ª - Não 5ª - Não	
26/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
26/08/2018	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/08/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A JUSTIFICATIVA DE CUSTO NÃO DEVE PREVALECER SOBRE A QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES, ALÉM DISSO O CUSTO É DECRESCENTE AO LONGO DOS ANOS POIS A MAIOR CIFRA É NA TRIAGEM DOS PACIENTES RESPONSIVOS, APÓS ESSA FASE O CUSTO REDUZ SIGNIFICANTEMENTE. OUTRO PONTO A SE CONSIDERAR É TENTAR PARCERIA COM O LABORATÓRIO PARA A REALIZAÇÃO DOS TESTES DE RESPONSABILIDADE.</p> <p>2ª - Sim, TENHO UMA PACIENTE QUE USOU E REFERIU SUA EXPERIENCIA POSITIVA EM ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL, COM MELHOR INTERAÇÃO NA VIDA SOCIAL, MELHOR SOCIALIZAÇÃO NA VIDA ESCOLAR. IMAGINO TAMBÉM QUE TERÁ UMA MELHOR ADAPTAÇÃO EM SUA VIDA PROFISSIONAL COM MENORES RESTRIÇÕES NA DIETA.</p> <p>3ª - Sim, IMAGINO QUE UMA PESSOA OM MENOS RESTRIÇÕES NA DIETA PODERÁ DESENVOLVER ATIVIDADES PROFISSIONAIS DE MANEIRA MAIS AMPLA, AUMENTANDO SUAS POSSIBILIDADES DE EMPREGABILIDADE. TENHO UM PACIENTE ADULTO, ECONOMICAMENTE ATIVO, POREM COM RESTRIÇÕES ALIMENTARES NA EMPRESA ONDE TRABALHA, NECESSITANDO DE ADAPTAÇÕES EM SUAS REFEIÇÕES QUE MUITAS VEZES NÃO SÃO POSSÍVEIS E LEVANDO O PACIENTE A COMETER TRANSGRESSÕES NA DIETA, DIFICULTANDO A ADEÇÃO AO TRATAMENTO, DEVIDO ÀS SUAS SEVERAS RESTRIÇÕES.</p> <p>4ª - Sim, UM PACIENTE COM MENOS RESTRIÇÕES ALIMENTARES PODE AMPLIAR SUAS POSSIBILIDADES DE EMPREGABILIDADE E SER MÃO-DE-OBRA ATIVA, ALÉM DISSO, AS FAMÍLIAS TERIAM MENOS DESPESAS PARA ADQUIRIR OS ALIMENTOS PERMITIDOS NA DIETA, POIS TERIAM MAIS OPÇÕES DISPONÍVEIS E DE CUSTO MAIS ACESSÍVEIS REDUZINDO O IMPACTO FINANCEIRO NA SITUAÇÃO ECONÔMICA DA FAMÍLIA</p> <p>5ª - Sim, MUITOS PACIENTES PODERIAM SE BENEFICIAR COM UMA MELHOR ADEÇÃO A UM TRATAMENTO MENOS RESTRITIVO E COM MELHOR ADEÇÃO E MELHORES CONTROLES DOS NÍVEIS SÉRICOS DE FENILALANINA. É IMPORTANTE LEVAR EM CONSIDERAÇÃO QUE OS NÍVEIS ELEVADOS DE FENILALANINA LEVAM A DEFICIÊNCIA FÍSICA E MOTORA, E É DE SUMA IMPORTÂNCIA A ADEÇÃO PARA EVITAR A PROGRESSÃO DA DOENÇA. PEÇO QUE IMAGINEM O QUÃO CRUEL É TER UMA CRIANÇA, JOVEM OU ADULTO QUE SIMPLEMENTE NÃO PARTICIPAR DE EVENTOS SOCIAIS, REFEIÇÕES COLETIVAS, FREQUENTAR CASAS DE AMIGOS OU PARENTES POR NÃO PODER "SE ENVENENAR" COM OS ALIMENTOS QUE TODOS NÓS DEVEMOS COMER. IMAGINE A DOR DE UMA MÃE AO VER SUA DESPENSA SEM OPÇÕES QUE POSSA OFERECER A SEU FILHO FENIL (COMO CHAMAMOS QUEM É PORTADOR DE FENILALANINA). IMAGINEM A IMPOTÊNCIA DA MÃE QUE SIMPLEMENTE NÃO TEM O DOM DE COZINHAR AO SE DEPARAR COM UM LIVRO DE RECEITAS COM VÁRIOS DETALHES MINUCIOSOS NO PREPARO, E QUE NÃO TEM RENDA SUFICIENTE PARA COMPRAR OS INGREDIENTES HIPOPROTEICOS NECESSÁRIOS PARA AS SUBSTITUIÇÕES DE ALIMENTOS DE CUSTO MAIS BAIXOS COMUMENTE CONSUMIDOS E PRODUZIDOS EM LARGA ESCALA. APESAR DE EXISTIR LIVROS DE RECEITAS HIPOPROTEICAS, EXISTEM TAMBÉM AS DIFICULDADES PRÁTICAS PARA A EXECUÇÃO DAS RECEITAS COMO BAIXO NÍVEL DE INSTRUÇÃO, BAIXA RENDA FAMILIAR, ESCASSEZ DOS INGREDIENTES NECESSÁRIOS, E FALTA DE HABILIDADE PARA A ARTE CULINÁRIA. TEMOS QUE SALIENTAR A SITUAÇÃO DE EXCLUSÃO SOCIAL E SEU IMPACTO PSICOLÓGICO PARA O INDIVÍDUO FENIL. NÃO ESTAMOS FALANDO DE UMA SUBSTITUIÇÃO SIMPLES, MAS DE SEVERAS RESTRIÇÕES ALIMENTARES ONDES OS MAIS SINGELOS</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		HÁBITOS ALIMENTARES PERTENCENTES Á NOSSA CULTURA SIMPLEMENTE NÃO SÃO PERMITIDOS PARA ESSAS PESSOAS COMO POR EXEMPLO TOMAR UM PINGADO COM UM PÃO COM MANTEIGA.	
28/08/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os benefícios da medicação já comprovada são superiores a decisão tomada, visto que a medicação poderá mudar o estilo de vida do paciente que necessita da mesma.</p> <p>2ª - Sim, Existem artigos que comprovam a eficácia da medicação para alguns pacientes. Não quer dizer que todos poderão utiliza-los porém os que poderão terão uma qualidade de vida bem melhor...</p> <p>3ª - Sim, Os gastos com os pacientes que não seguem a dieta são maiores dos que com a medicação quando for disponibilizada. E lembrando da qualidade de vida para os mesmos.</p> <p>4ª - Sim, Não quer dizer que disponibilizar a medicação todos poderão utiliza-la. Entao o impacto para o estado nao sera do total de pacientes portadores de fenilcetonuria.</p> <p>5ª - Sim, É de extrema importância a disponibilização da medicação. E faz necessário rever e repensar sobre os gastos gerais e benefícios que trará para o paciente, familiares e cuidadores. Humanizar! O estado é capaz de dispomobilizar e para quem precisa é essencial.</p>	
28/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/08/2018	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Existem fortes indícios do beneficio aos pacientes, o que proporcionaria melhoria na qualidade de vida.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Temos que ajudar todos que precisam deste tipo de medicamento de alto custo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/08/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Trabalho na triagem neonatal do Rio de Janeiro com dezenas de famílias que possuem filhos com Fenilcetonúria. A incorporação de uma medicação que pode trazer impacto na questão dietética desses pacientes que possuem tantas restrições é uma questão de grande importância. Além disso, os estudos mostra impacto do ponto de vista psicológico e cognitivo na vida dessas crianças.</p> <p>2ª - Sim, Existem evidências de melhora na questão dietética e também do ponto de vista psico-cognitivo.</p> <p>3ª - Sim, Pacientes com níveis controlados de fenilalanina possuem menos déficits cognitivos e contribuem para uma sociedade economicamente ativa.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
28/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
28/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
28/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
28/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
29/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A fenilcetonuria precisa ser tratada para melhor desenvolvimento e qualidade de vida dos nossos pequenos. 2ª - Sim, precisamos que essa medicação seja fornecida pelo sus. 3ª - Sim, não temos condições de comprar essa medicação. 4ª - Sim, medicação muito cara. 5ª - Sim, medicação que ajudaria muito na saúde de nossos pequenos, mas que não temos condições de comprar.	
29/08/2018	Paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. É de extrema importância para a saúde dos pacientes com fenilcetonuria esta incorporação do Kuvan no tratamento, possibilitando uma dieta menos rigorosa. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/08/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Trabalho há 20 anos com pacientes portadores de fenilcetonúria e hiperfenilalaninemias. Vivencio a dificuldade de aderência ao tratamento pela dieta, principalmente à formula de aminoácidos (dificuldade no paladar, no preparo, volume e frequência da ingesta, que deve ser diversas vezes ao dia). Essa situação é observada em todas as fases da vida, com predominância de dificuldade na fase de infanto-juvenil. Sabendo da importância da dieta para um desenvolvimento intelectual, psicomotor e psicossocial desses pacientes. Portanto acredito que a incorporação de dicloridrato de sapropterina no tratamento, favorecerá muito o controle dos níveis de PKU para os pacientes fenilcetonúricos. e assim melhorar a qualidade de vida dos pacientes.</p> <p>2ª - Sim, Trabalho há 20 anos com pacientes portadores de fenilcetonúria e hiperfenilalaninemias. Vivencio a dificuldade de aderência ao tratamento pela dieta, principalmente à formula de aminoácidos (dificuldade no paladar, no preparo, volume e frequência da ingesta, que deve ser diversas vezes ao dia). Essa situação é observada em todas as fases da vida, com predominância de dificuldade na fase de infanto-juvenil. Sabendo da importância da dieta para um desenvolvimento intelectual, psicomotor e psicossocial desses pacientes. Portanto acredito que a incorporação de dicloridrato de sapropterina no tratamento, favorecerá muito o controle dos níveis de PKU para os pacientes fenilcetonúricos. e assim melhorar a qualidade de vida dos pacientes.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
30/08/2018	Empresa	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Para os pacientes com deficiência de Biopterina, o Dicloridrato de Sapropterina é fundamental para o tratamento, melhorando o desenvolvimento cognitivo. A falta desta medicação leva ao agravamento do quadro neurológico, causando sequelas irreversíveis.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
30/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
30/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. meu filho faz uso deste medicamento, ele não pode comer quase nada. chorra querendo comer, mas não podemos dar nada pois se dermos ele vai majora o atraso no desenvolvimento. atraso este que é culpa da rede publica de saude que passou 8 meses para entregar o resultado do teste do pezinho, então vejo esse medicamento como uma forma alternativa de compensação e dos prejuizos a sanidade mental e um forma tentar colocar em pratica o principio da dignidade da pessoa humana em pratica.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, de acordo com a constituição ferederal o governo deve agir de forma á amenizar as desigualdades existentes afim de proporcionar uma vida digna, e sem duvidas esse medicamento sera capaz de devolver em partes esta dignidade.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
30/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
31/08/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Discordo totalmente pois o impacto financeiro não é motivo para o não fornecimento da medicação e também porque meu filho usa essa medicação por meio de ordem judicial e melhorou bastante depois do uso e por isso a considero muito importante para a vida do meu filho.</p> <p>2ª - Sim, Meu filho é Portador de Hiperfenilalaninemia (Deficiência de BH4) Clinicamente o meu filho melhorou bastante após o uso de Sapropterina. Ele está com apenas quatro meses de uso e melhorou a irritação, percebo maior concentração e percepção do meio que o envolve e está querendo desenvolver a oralidade. Portanto, antes dele usar o medicamento ele tinha uma grande dificuldade de deglutição, desenvolveu quadro de pneumonia repetitiva e quase foi a óbito. Contudo depois do uso do Kuvan percebemos toda essa situação se reverter. Lembrando que ele tem paralisia cerebral e teve mais qualidade de vida agora</p> <p>3ª - Sim, Não se pode levar em consideração o gasto financeiro quando se trata de uma vida. Pois é dever do Estado oferecer saúde de qualidade para todos. TODOS TEMOS DIREITO A VIDA!. Todos pagamos impostos e precisamos de uma medicação e temos que recorrer a justiça para tê-la. Vivo numa luta constante para não ver mais uma vida cessada, pois o irmão gêmeo do meu filho morreu por complicações dessa doença.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, só queria deixar bem claro aqui o meu apelo ao Conatec: Que revejam essa decisão pois ela afeta diretamente a vida do meu filho e gostaria muito que o Estado pudesse oferecer essa medicação pois os níveis de fenilalanina baixaram muito e meu filho melhorou clinicamente de uma forma impressionante. Sou a mãe e sei o que estou dizendo. Por favor recomendem a distribuição do medicamento.</p>	
31/08/2018	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Porque o direito a tratamento a saúde está previsto na constituição do país e muitas crianças podem ser salvas com esse medicamento, não sendo justo deixarem a merce da própria sorte , principalmente sendo um medicamentos caro e não acessível à população. E um dever do Estado !</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Pagamos altos impostos e temos o direito a todo tipo de acesso a tratamento e medicações , basta que os recursos sejam bem aplicados e não desviados .</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
03/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim,</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,</p>	
03/09/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Minha filha é fenilcetonuria, responsiva a sapropterina. O uso deste melhoraria muito a qualidade de vida dela, e aumentaria o consumo de alimentos!!!</p> <p>2ª - Sim, Teste de responsividade realizado no HCPOA pela equipe de Genetica, coordemando pela Dra. Ida</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
03/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Existem estudos científicos que comprovam a eficácia deste medicamento nos pacientes portadores de fenilcetonuria ocasionando a diminuição dos níveis de fenilalanina e melhora clínica e comportamental destes pacientes.</p> <p>2ª - Sim, Se existe um medicamento específico como cofator e comprovado por estudos científicos que irá melhorar os níveis de fenilalanina, então, temos que proporcionar aos pacientes uma melhor qualidade de vida e oferecê-los novas opções de tratamento médico.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Os estudos científicos comprovam a eficácia clínica nos pacientes responsivos e seria muito importante na evolução do tratamento médico e nutricional aos pacientes portadores da fenilcetonuria no País.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
03/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. ACHO QUE A JUSTIFICATIVA FINANCEIRA NÃO É MOTIVO PARA ESSA RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR, SENDO QUE 17 ANOS TEMOS SRTN NO BRASIL, E A FENILCETONURIA NESSE TEMPO SÓ TEVE DE APOIO AO DIAGNOSTICO A DIETA NENHUMA MEDICAÇÃO, ESSE ALTO CUSTO INICIAL SERIA UM ACUMULO DE ANOS ANTERIORES, SEM CONTAR AINDA QUE DESSES TESTADOS SEMENTE 30 % SERIA RESPONSIVOS, DIMINUINDO MAIS AINDA ESSES CUSTOS, COMO EM MEDIA SÓ SURGEM EM TORNO DE 70 CASOS POR ANO, SERIAM EM TORNO DE 20 NOVOS POR ANO, QUE NÃO ACARRETARIA UM IMPACTO SIGNIFICATIVO NO ORÇAMENTO, ENQUANTO QUE PARA OS PACIENTES RESPONSIVOS ESSE IMPACTO SERIA UM GANHO IMENSURÁVEL</p> <p>2ª - Sim, OS PACIENTES QUE ATENDO E QUE USAM KUVAN O CONSEGUIRAM ATRAVÉS DE MEDIDA JUDICIAL, SÃO GEMELARES DE 2 ANOS, SEXO MASCULINO UM DELES FALECEU EM FEVEREIRO, POR TER RECEBIDO O TRATAMENTO JÁ TARDIAMENTE. O OUTRO GEMELAR, A.M, 2 anos CONTINUA RECEBENDO O KUVAN, POR MEDIDA JUDICIAL. ISSO SIM ACARRETA MAIS CUSTOS, POIS SÃO COMPRA FEITAS A PREÇO DE MERCADO EM CARÁTER JUDICIAL. O GEMELAR SOBREVIVENTE TEM AVANÇADO SUAS MELHORAS DE MANEIRA SIGNIFICATIVAS, TANTO NO SOCIAL, MOTOR E COGNITIVO</p> <p>3ª - Sim, ESSA AVALIAÇÃO ECONÔMICA DEVERIA CONSIDERAR AS JUSTIFICATIVAS QUE JÁ FIZ ACIMA, ALEM DO QUE A DIETA NÃO MELHORA A TOLERÂNCIA A FENILCETONURIA COM O PASSAR DO TEMPO, JÁ O DICLORIDRATO DE SAPROEPTERINA SIM, ESSA TOLERÂNCIA É MELHORADA E O PACIENTE PODE SER ALIMENTADO COM UMA QUANTIDADE MAIOR DE PROTEINA DE ORIGEM NATURAL, ALEM DISSO O PACIENTE NAO DEIXA DE TOMAR A FORMULA, MAS DIMINUI A SUA QUANTIDADE MENSAL, DEVIDO A ESSA TOLERÂNCIA MELHORADA, DIMINUINDO EM TORNO DE 50% A QUANTIDADE DESSA FORMULA, QUE TAMBÉM TEM UM CUSTO SIGNIFICATIVO NOS PACIENTES RESPONSIVOS A SAPROBIOEPTERINA, ASSIM UM CUSTO COMPENSARIA EM PARTES O OUTRO. O LADO MAIS POSITIVO SERIA OS GANHOS DOS PACIENTES TANTO DO PONTO DE VISTA PSICOLOGICO, SOCIAL E AFETIVO QUE A ALIMENTAÇÃO REPRESENTA.</p> <p>4ª - Sim, COMO JÁ DISSE ACIMA ESSE IMPACTO NÃO ESTÁ CONSIDERANDO A QUANTIDADE DE ANOS QUE ESSES PACIENTES NÃO SE BENEFICIARAM, PRINCIPALMENTE PELA PERDA COGNITIVA, ASSIM ESSE IMPACTO NÃO SERIA REAL. SENDO QUE NO VALOR DE LICITAÇÃO SEMPRE SE CONSEGUE UM PREÇO MENOR E NEGOCIÁVEL QUANDO SE TEM UM ÚNICO FABRICANTE E EM 2021 QUANDO HOVER CONCORRENTE DESSA DROGA ESSA MEDICAÇÃO SE TORNARIA AINDA MAIS FAVORÁVEL FINANCEIRAMENTE</p> <p>5ª - Sim, PEÇO DIANTE DO EXPOSTO NOS TÓPICOS ANTERIORES, CONSIDERE PRINCIPALMENTE A VIDA AFETIVA, PSICOLOGICA E COGNITIVA DESSES PACIENTES, PRINCIPALMENTE AQUELES QUE AINDA SÃO CRIANÇAS E TERÃO OPORTUNIDADES DE SEREM ADULTOS SAUDÁVEIS COGNITIVAMENTE E PRODUTIVOS NA SOCIEDADE</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Apesar do alto custo da medicação, alguns pacientes portadores de fenilcetonúria podem se beneficiar, podendo inclusive suspender totalmente a dieta. Um maior controle dos níveis séricos de fenilalanina, com menos oscilações, melhora principalmente as funções executivas dos pacientes.</p> <p>2ª - Sim, Apesar do alto custo da medicação, alguns pacientes portadores de fenilcetonúria podem se beneficiar, podendo inclusive suspender totalmente a dieta. Um maior controle dos níveis séricos de fenilalanina, com menos oscilações, melhora principalmente as funções executivas dos pacientes.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
04/09/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Entendo que trata-se de medicação de alto custo, porém é fundamental para a melhoria da qualidade de vida do paciente, devido à possibilidade de uma dieta menos restritiva.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
05/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Acredito que existem benefícios para alguns indivíduos fenilcetonúricos com o uso do medicamento. Precisam ser testados e saber a responsabilidade ao mesmo.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
05/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Estudo Empareg demonstrou redução de morte cardiovascular.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Porpocionara uma redução de hospitalização de 35 %.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Discordo totalmente da recomendação preliminar porque o tratamento com dicloridrato de sapropterina tem efeito terapêutico benéfico em pacientes responsivos ao medicamento, reduzindo os níveis sanguíneos de fenilalanina, pelo aumento da tolerância, permitindo assim, uma dieta mais flexível, com menor consumo de fórmula de aminoácidos ou até mesmo substituir a dieta em alguns casos.</p> <p>2ª - Sim, Como nutricionista, fiz o acompanhamento de um paciente com fenilcetonúria, que iniciou o tratamento com o dicloridrato de sapropterina, com a equipe do Dr Harvey L Levy em Boston. Com o uso do medicamento foi possível suspender a dieta específica e o uso da fórmula de aminoácidos. Realizei o acompanhamento em conjunto com a nutricionista da equipe (Fran Rohr).</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
05/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo parcialmente da recomendação preliminar. É possível notar que os estudos sobre o uso da Sapropterina Na Fenilcetonúria ainda são inconclusivos sendo a maioria com conflito de interesses. As evidências não são claras especialmente em relação as formas clássicas da doença No entanto é inegável sua eficácia no tratamento de pacientes com Deficiências de Tetrahydrobiopterina (BH4) como já demonstrado em estudos e em nossa experiência clínica</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
05/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Não concordo com a proposta desfavorável da CONITEC. A deficiência de fenilalanina hidroxilase reduz a conversão do aminoácido fenilalanina em tirosina provocando o acúmulo sérico da fenilalanina e ocasionado deficiência intelectual grave e progressiva caso o tratamento não seja instituído e seguido adequadamente, além disso os pacientes podem ter também distúrbios motores, convulsão e atraso no desenvolvimento neuro-psico motor, desta forma não apenas a instituição do tratamento é importante, mas também a sua continuidade e efetividade. Dicloridato de sapropterina, forma sintética do BH4 administrada por via oral, é a primeira formulação farmacêutica aprovada de tetraidrobiopterina (BH4) para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HPA) em pacientes adultos e pediátricos com fenilcetonúria (PKU) e deficiência de BH4. Em 2007, os EUA autorizaram a comercialização da Sapropterina e em 2008, países como Japão e a União Européia também iniciaram o uso comercial, ou seja, a mais de uma década esta medicação vem sendo utilizada pelos pacientes fenilcetonúricos vários países. O principal tratamento da hiperfenilalaninemia consiste em dieta restrita em FAL e uso de fórmula metabólica contendo aminoácidos, vitaminas e minerais e isenta em FAL. Cabe ressaltar que, embora não sejam deficientes em tetraidrobiopterina (BH4), em torno de 30% dos pacientes com deficiência de fenilalanina hidroxilase podem responder à administração de BH4 com aumento da conversão da fenilalanina para tirosina (Flydal e Martinez, 2016). Esta responsividade melhora a adesão do paciente ao tratamento pois deixa os níveis de fenilalanina mais próximos a meta terapêutica. A manutenção dos níveis de fenilalanina ótimos ao longo do tempo de tratamento é fundamental para a manutenção do aprendizado, retenção de conhecimentos e tornar estes pacientes produtivos para a sociedade. A fenilalanina sérica tem sido usada para monitorar o estado metabólico e determinar a ingestão alimentar adequada para a restrição enzimática apresentada pelo paciente; foi demonstrado ser um preditor confiável de resultados clínicos. O monitoramento da fenilalanina é fundamental para o gerenciamento da doença e durante a infância, primeira infância e gravidez, é necessária uma monitorização mais frequente para avaliar o aumento das necessidades dietéticas de PHE devido ao anabolismo. Singh et al (2014), relatam que para o tratamento da deficiência de fenilalanina hidroxilase um nível alvo de 120-360 µmol/l de fenilalanina é desejável para um ótimo desfecho do nível cognitivo, porém há o reconhecimento, na literatura, de que o objetivo de manter os níveis de fenilalanina dentro da normalidade é difícil de alcançar e a adesão dos pacientes declina com o aumento da idade (Walter JH, White FJ, Hall SK et al, 2002). Estudos demonstraram que, em pacientes com fenilcetonúria responsivos à sapropterina, o tratamento, na maioria das vezes conjunto com a dieta, reduziu a concentração plasmática de fenilalanina propiciando um melhor controle dos níveis plasmáticos da fenilalanina e uma dieta menos restritiva em proteínas ou em alguns casos a liberação da dieta em portadores de hiperfenilalaninemia leve. Inúmeros trabalhos científicos demonstram que a sapropterina é eficaz. Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de Fase III, envolvendo crianças de 4 a 12 anos de idade com fenilcetonúria, que seguiam uma dieta restritiva em Phe. Na primeira parte do estudo, os pacientes receberam KUVAN®, em doses de 20 mg/kg/dia por 8 dias. Os pacientes que obtiveram uma redução de 30% nas concentrações de Phe no sangue, durante esse período, tiveram concentração de Phe no sangue de 300 µmol/L no dia 8 e tornaram-se elegíveis para a Parte 2. Na Parte 2, os pacientes foram randomizados em proporção de 3:1 para receber KUVAN®, em doses de 20</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>mg/kg/dia, ou placebo, por 10 semanas. Para avaliar a tolerância à suplementação de Phe, o suplemento de Phe foi aumentado na Semana 3, segundo um algoritmo de suplementação pré-definido (com base nas concentrações de Phe no sangue) e o controle de Phe no sangue foi avaliado, houve significativo aumento na ingestão total de Phe (dieta e suplementos), de aproximadamente 2 vezes, entre os valores basais até a décima semana no grupo KUVAN® (P < 0,001). A concentração média de Phe no sangue permaneceu abaixo de 360 µmol/L (6 mg/dL) no grupo KUVAN® na décima semana após o aumento do suplemento de Phe. (Trefz FK et al. 2009).As evidências disponíveis para os desfechos de benefício de maior relevância podem ser de qualidade moderada, mas existe recomendação considerável e forte a favor da inclusão da sapropterina no SUS como tratamento complementar na FCN para pacientes responsivos à mesma, pois as consequências do não tratamento ou baixa adesão à dieta são a hipomielinização e danos à substância branca, depleção de neurotransmissores cerebrais, redução da síntese proteica cerebral, estresse oxidativo e inibição do metabolismo, energético cerebral; autossintetização da Phe em fibrilos com morfologia semelhante à dos amiloides, danos à substância cinzenta e poda sináptica debilitada. (Anderson e Leuzzi,2010; Burlina et al, 2000; van Spronsen, Hoeksma, Reijngoud, 2009; de Groot et al,2013; de Groot et al, 2015; Hoeksma et al, 2009; Ribas et al,2011; Adler-Abramovich L et al,2012; De Luigi A et al,2015; Christ SE et al,2016; Horling K et al,2015). Estas repercussões têm impacto negativo no desenvolvimento cognitivo do paciente considerando que no Brasil o SUS oferece apenas a fórmula metabólica como opção de tratamento a estes pacientes e não dispõe do LNNAS, e dos alimentos hipoprotéicos, este último, importantíssimo para a adesão do paciente a dieta restritiva a que é submetido desde a infância, ou seja, pouco se faz para ajudar estes pacientes. Na prática clínica, na Unidade de Genética no Hospital de Apoio de Brasília, atende-se a 65 pacientes com hiperfenilalaninemia, destes 54 utilizam a fórmula metabólica para fenilcetonúria e necessitam de uma dieta rigorosa, com restrição importante de proteínas/fenilalanina. Observa-se que, os pais queixam que seus filhos passam fome, devido à restrição e a dificuldade de acesso aos alimentos hipoprotéicos, esta queixa é bem comum também entre os adolescentes, a privação de energia e proteína de qualidade fomentam comportamentos de transgressão alimentar entre os pacientes e conseqüentemente um mau controle metabólico (aumento de fenilalanina sérico). Deste modo, a sapropterina poderia ajudar alguns destes pacientes, que sejam responsivos a ter a possibilidade de ter uma dieta mais liberada e melhorar a meta de tratamento, um controle metabólico ótimo é essencial para prevenção de danos neurológicos.Referências consultadas:1)Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. IUBMB Life 2013;65(4):341 – 349.// Blau N. In: Phenylketonuria and BH4 Deficiencies, Blau N et al., eds. 3rd edition; Bremen: UNI-MED, 2016.2) Walter JH,White FJ, Hall SK,et al. How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria?.Lancet. 2002; 360: 55-57. 3) Trefz FK et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebocontrolled study. J Pediatr 2009;154(5):700 – 707.4) Anderson PJ, Leuzzi V. White matter pathology in phenylketonuria. Mol Genet Metab 2010;99(Suppl 1):S3 – S9.5) Burlina AB et al. Measurement of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of phenylketonuric patients under dietary treatment. J Inherit Metab Dis 2000;23(4):313 – 316.6) van Spronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: isphenylalanine toxicity the only possible cause? J Inherit Metab Dis 2009;32(1):46 – 51.7)</p>	

de Groot MJ et al. Phenylketonuria: reduced tyrosine brain influx relates to reduced cerebral protein synthesis. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:133.8) de Groot MJ et al. Phenylketonuria: brain phenylalanine concentrations relate inversely to cerebral protein synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35(2):200 – 205.9) Hoeksma M et al. Phenylketonuria: high plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab* 2009;96(4):177 – 182.10) Ribas GS et al. Oxidative stress in phenylketonuria: what is the evidence? *Cell Mol Neurobiol* 2011;31(5):653 – 662.11) Adler-Abramovich L et al. Phenylalanine assembly into toxic fibrils suggests amyloid etiology in phenylketonuria. *Nat Chem Biol* 2012;8(8):701 – 706.12) De Luigi A et al. Doxycycline hinders phenylalanine fibril assemblies revealing a potential novel therapeutic approach in phenylketonuria. *Sci Rep* 2015;5:15902.13) Christ SE et al. Morphometric analysis of gray matter integrity in individuals with early treated phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2016;118(1):3 – 8.14) Horling K et al. Hippocampal synaptic connectivity in phenylketonuria. *Hum Mol Genet* 2015;24(4):1007 – 1018.

2ª - Sim, Pelo menos 75% dos pacientes com fenilcetonúria são essencialmente não aderentes, o que resulta no aumento da fenilalanina no sangue. A falta de adesão à dieta em pacientes resulta em coeficiente de inteligência (QI) abaixo da média e após o tratamento bem-sucedido na primeira infância, pode resultar em problemas comportamentais e disfunção emocional grave, incluindo transtornos de déficit de atenção, depressão e ansiedade. A adesão vitalícia à dieta, essencial para evitar os danos neurológicos, esta adesão é complexa na rotina diária do paciente - principalmente durante o final da adolescência e na idade adulta, onde a família exerce menor ação no controle da dieta. Referências consultadas: 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. Somaraju UR & Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1–25. Burton BK, Nowacka M, Hennermann JB, Lipson M, Grange DK, Chakrapani A, et al. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: Results of a phase 3b study. *Mol Genet Metab*. 2011;103(4):315–22.

3ª - Sim, Pelo relatório de recomendação da CONITEC, sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria de Agosto de 2018, o grande impacto orçamentário e econômico previsto está no primeiro ano de incorporação para 2019. A conitec considera que 1740 pacientes para teste de responsividade, este volume de paciente é considerado baixo tendo em vista a incidência em outros países e corresponde a uma demanda inicial para ter acesso ao teste de responsividade. Tendo em vista que, no ano de 2001, o Ministério da Saúde reavaliou a Triagem Neonatal realizada pelo SUS, e publicou a Portaria GM/MS n.o 822, de 6 de junho de 2001 criando o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) que tinha o objetivo de ampliar as patologias triadas (Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Anemia Falciforme e outras Hemoglobinopatias e Fibrose Cística), buscar da cobertura de 100% dos nascidos vivos e definir de uma abordagem mais ampla da questão, determinando que o processo de Triagem Neonatal envolva várias etapas, como a realização do exame laboratorial, a busca ativa dos casos suspeitos, a confirmação diagnóstica, o tratamento e o acompanhamento multidisciplinar especializado dos pacientes, é necessário analisar estes 1740 pacientes no

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Brasil, se distribuídos anualmente correspondem a 102 pacientes/ano, ou seja, como se fosse uma compensação do período de 17 anos desde que o PNTN foi lançado e que não havia possibilidade de tratamento com a sapropterina. Estes 1740 pacientes, do diagnóstico ao tratamento, não tiveram acesso ao teste de responsividade, e apenas, em torno de 30% (522 paciente) serão responsivos e poderão utilizar a sapropterina nos anos consecutivos até 2023 é uma média de 70-80 pacientes por ano. O preço unitário praticado para o dicloridrato de sapropterina (kuvan® - comprimidos para solução, 100 mg) no Brasil é o segundo menor em comparação aos países pesquisados no exterior, este preço poderá ser revisto pelo MS, ANVISA e empresa comercializadora, para buscar uma negociação mais vantajosa para o Brasil. Em busca nas bases de dados não há estudo de custo-efetividade do uso da sapropterina no Brasil, há apenas dados indiretos de custos com sistema de saúde, acompanhamento com equipe multidisciplinar de saúde, condução até centros especializados e complicações decorrentes da doença, ainda não há dados para fazer uma análise econômico-financeira da sapropterina no Brasil, mas isto não justifica a sua não incorporação.</p>	
		4ª - Não	
		<p>5ª - Sim, O Sistema Único de Saúde, conhecido como SUS, é o maior sistema de saúde público, universal e gratuito do mundo, abrangendo desde atendimentos corriqueiros, até transplantes de órgãos. Os princípios e diretrizes do SUS, de universalização, equidade e integralidade, é exemplo internacional, todas as pessoas possuem direito aos serviços de saúde e de realizarem seus tratamentos, as pessoas não são iguais e, por isso, têm necessidades distintas. A equidade é um princípio do SUS e significa tratar desigualmente os desiguais, investindo mais onde a carência é maior. Há quanto tempo estes pacientes aguardam um tratamento para melhorar a adesão de uma pequena parcela deles, estimada em 30% responsivos a medicação, a restrição dietética. O orçamento da saúde deve ser prioridade. Segundo a Comissão mista da LDO 2019 da Câmara Legislativa, devem ser estimados os aportes discricionários necessários ao cumprimento do mínimo constitucional com saúde, subtraindo-se as despesas obrigatórias alocadas em seu favor e deve-se, também, estimar o montante de recursos a ser obrigatoriamente alocado em favor de emendas individuais, computando-se metade desse valor como abatimento na apuração do aporte discricionário necessário ao cumprimento do mínimo constitucional em ações e serviços públicos de saúde (ASPS) (http://www.camara.leg.br/internet/comissao/index/mista/orca/LDO/LDO2019/NTC1-2018.pdf). As famílias dos pacientes com fenilcetonúrias tem um poder aquisitivo reduzido e insuficiente para a compra dos alimentos hipoprotéicos, quem dirá para a compra da medicação sapropterina. 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 dieta em si, coexistem disfunções neuropsiquiátricas, neurocognitivas, relações sociais precárias, desempenho profissional insatisfatório e a própria natureza crônica da doença que se não controlada (mantidos níveis adequados de fenilalanina) afetarão a possibilidade de que estes pacientes sejam produtivos para a sociedade, impossibilitando a inserção dos mesmos no mercado de trabalho formal. Referências consultadas: 1) PAIM, Jairnilson Silva e SILVA, Lígia Maria Vieira da. Universalidade, integralidade, equidade e SUS. BIS, Bol. Inst. Saúde (Impr.) [online]. 2010, vol.12, n.2 [citado 2018-09-05], pp. 109-114. Disponível em: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1518-</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		18122010000200002&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 1518-1812.	
06/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Esta descrito amplamente na literatura a dificuldade de adesão a dieta prescrita a longo prazo e as manifestações que isto acarreta diante de um controle metabólico inadequado. Nem todos os pacientes são responsivos a esta terapia. Mas todos aqueles que são, evoluem com melhora significativa do controle metabólico. Na PKU materna é de grande ajuda, uma vez que o controle metabólico é mais rigoroso, e muitas vezes a gestante tem dificuldades em manter a dieta tão rígida.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
06/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Atualmente, o tratamento da fenilcetonúria é baseado apenas na dieta isenta de fenilalanina com orientações alimentares, as quais são difíceis de manter devido à cronicidade da doença. Condições psicossociais precárias, oferta limitada de alimentos especiais pobres em fenilalanina em escolas públicas e dificuldade de compreensão dos familiares quanto ao impacto do mau controle metabólico em diversos órgãos contribuem para uma má aderência ao tratamento dietético. Desta forma, o déficit neurológico devido níveis aumentados de fenilalanina solicita uma urgência no controle sérico destes pacientes e uma maior tolerância a níveis de fenilalanina na dieta. Em nosso serviço, diante de testes realizados por 48h com o dicloridrato de sapropterina, aproximadamente, um terço dos pacientes testados tiveram diminuição dos níveis de fenilalanina (>30% comparados aos níveis basais), após o uso, sendo considerados responsivos e possíveis deficientes (parciais ou totais) do BH4. Assim, o uso do dicloridrato de sapropterina pode ser uma opção terapêutica relevante ao permitir melhor controle metabólico de pacientes com maior tolerância a alimentos ricos em fenilalanina. Acreditamos que o uso desta medicação ajuda na melhora clínica e na qualidade de vida destes pacientes e deve ser considerada como opção terapêutica pela comissão.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/09/2018	Empresa	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Prezados Senhores, a BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED, sociedade constituída de acordo com as leis da Irlanda, com sede em Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, Irlanda, fabricante do produto KUVAN®, objeto da Consulta Pública da CONITEC/SCTIE nº 43/2018, iniciada em 21 de agosto de 2018, e COLLECT IMPORTAÇÃO E COMÉRCIO LTDA., inscrita no CNPJ sob o nº 53.452.157/0001-14, com sede na cidade de Guarulhos, Estado de São Paulo, na Rua Josefina, nº 200, conj. 311, Vila Progresso, CEP 07093-080, detentora do registro sanitário deste produto, em território nacional, gostariam de realizar uma contribuição para a mencionada Consulta Pública. Discordamos parcialmente da recomendação, por entender que apesar da estrutura apresentada no relatório de recomendação ter um desenho de pergunta de interesse (PICO) bem estruturado, apresentar estudos relevantes para o entendimento dos benefícios da tecnologia e de uma forma geral estar bem desenhado, apresentando um modelo de impacto orçamentário com desenho adequado e premissas embasadas, não houve incorporação da tecnologia. Como evidenciado na parte clínica desta resposta e no próprio relatório de recomendação da CONITEC, a medicação é essencial para melhor manejo do paciente com fenilcetonúria (FNC) que é responsivo ao dicloridrato de sapropterina. Entende-se que o impacto orçamentário é o que mais pesou na recomendação desta comissão. Assim, a empresa se coloca à disposição para negociação do preço do medicamento para viabilizar o acesso ao tratamento aos pacientes e minimizar o impacto que a inclusão desta tecnologia pode gerar na gestão orçamentária do Ministério da Saúde</p> <p>2ª - Sim, Sim. A empresa gostaria de ressaltar a boa qualidade da parte de evidências clínicas apresentadas, considerando a pergunta de interesse, PICO, as referências levantadas e a discussão como um todo. Reforça que a eficácia apresentada pela tecnologia, em seus mais de 10 anos de história, é amplamente estudada e comprovada, tanto como mencionado no relatório de recomendação, como no completo programa clínico, aqui apresentado em detalhes. Da mesma forma, os dados em geral sugerem que o dicloridrato de sapropterina é seguro em pacientes com fenilcetonúria, uma vez que a maioria dos eventos adversos são de leves a moderados, não havendo dúvidas quanto ao benefício no manejo clínico dos pacientes responsivos à tecnologia. Sendo assim, a empresa entende que, clinicamente, existem evidências robustas para favorecer a inclusão da tecnologia no Sistema Único de Saúde – SUS, para os pacientes com fenilcetonúria, responsivos ao medicamento. Neste sentido, a empresa gostaria de compartilhar seu ponto de vista quanto a alguns itens mencionados no relatório de recomendação e adicionar evidências clínicas que ampliam alguns dos posicionamentos apresentados, como segue. “Recomendação inicial: Pelo exposto, a CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da sapropterina para FCN. Considerou-se que não foram apresentadas novas e robustas evidências ou argumentos que respaldem a tecnologia.” Resposta A empresa entende que sim, existem evidências ou argumentos novos respaldando a tecnologia. Dois bons exemplos são os estudos abaixo mencionados (PKUDOS e KAMPER): Experiência adicional com dicloridrato de sapropterina a longo prazo Registro de resultados demográficos de fenilcetonúria e de segurança (PKUDOS) O Registro PKUDOS é um estudo de fase 4, observacional, desenvolvido para oferecer 15 anos de dados de seguimento de pacientes com fenilcetonúria que tenham sido tratados com Kuvan, que atualmente recebam Kuvan ou pretendam receber Kuvan dentro de 90 dias após registro. Até fevereiro de 2017, estavam disponíveis para análise dados de 1.639 pacientes. A</p>	<p>Clique aqui</p>

distribuição de idade dos pacientes, baseada na primeira dose de Kuvan, variou do nascimento a <4 anos, n=124; 4 anos a <18 anos, n=809; 18 anos a <65 anos, n=703; >65 anos, n=3. Dos pacientes inscritos, 908 foram tratados continuamente com Kuvan durante o período de acompanhamento. Um adicional de 262 e 381 pacientes foram intermitentemente e previamente tratados, respectivamente, com 88 pacientes permanecendo não classificados. Os pacientes <4 anos de idade continuamente tratados com Kuvan tiveram a média dos níveis de fenilalanina no sangue dentro do intervalo alvo de 120-360 µmol/L; os pacientes continuamente tratados ≥4 anos de idade tiveram a média dos níveis de fenilalanina dentro de 360-600 µmol/L.1 Em todas as faixas etárias e ao longo do período do estudo de 6 anos, os pacientes tratados de forma contínua foram prescritos ingestões dietéticas medianas de fenilalanina cerca de 1,7 vezes a dos pacientes previamente tratados com Kuvan (500-550 versus 295-333 mg/dia). Com relação aos desfechos neuropsicológicos, para os pacientes com ambos os dados basais e de acompanhamento disponíveis, relatos de ataxia, tremor, ansiedade, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), autismo, depressão e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) geralmente diminuíram durante o período de seguimento, com a maioria dos novos casos classificados como leves ou moderados em gravidade. Os eventos adversos relacionados ao Kuvan ocorreram em 9 (2,4%) dos pacientes previamente tratados e 116 (12,8%) dos pacientes tratados continuamente.1 Os eventos adversos mais comumente reportados em pacientes tratados com Kuvan de forma contínua foram desordens gastrointestinais (n=62; 36,8%), desordens do sistema nervoso (n=30; 3,3%), e desordens psiquiátricas (n=15; 1,7%). O número de eventos adversos reportados durante o período de acompanhamento diminuiu com o tempo. Registro Europeu Adulto, Materno e Pediátrico de Kuvan (KAMPER) Este é um registro em andamento, observacional e multicêntrico desenvolvido para avaliar os perfis de segurança e eficácia de Kuvan a longo prazo por até 15 anos em pacientes com hiperfenilalaninemia associados a fenilcetonúria.2 Com base na sétima análise provisória do registro, dados de 575 pacientes com fenilcetonúria (idade média [intervalo], 10,1 [1.4-46.5] anos) foram coletados ao longo de seis anos.2 A dose média de Kuvan foi de 14,4 ± 4,5 mg/kg/dia (intervalo, 5-22 mg/kg/dia), e permaneceu relativamente estável durante o período de acompanhamento em todos os grupos etários. O nível médio e mediano de fenilalanina no sangue foi mantido cerca ou pouco acima de 360 µmol/L para pacientes com idade entre zero e 18 anos; pacientes mais velhos tiveram níveis de fenilalanina que aumentaram com a idade, mas foram geralmente abaixo de 600 µmol/L, refletindo o nível alvo de fenilalanina mais alto para esse grupo etário recomendado pelas diretrizes europeias.3 Ao longo do período de acompanhamento, a proporção de pacientes com níveis de fenilalanina sanguínea > 360 e > 600 µmol/L foi relativamente estável.2 Ingestão de fenilalanina dietética e de proteína natural aumentaram em todas as faixas etárias por 1,5 a duas vezes os níveis iniciais (antes de Kuvan). Durante o período de acompanhamento, Z-escores para altura, peso e índice de massa corporal não variaram mais do que um desvio padrão dos gráficos de crescimento do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) para a maioria dos pacientes com menos de 10 anos de idade.2 Dos 391 pacientes matriculados atualmente na escola, 356 pacientes (91%) estavam no grau educacional apropriado com base em sua idade. Nenhum paciente relatou estar desempregado devido a sua condição médica. Os sintomas psiquiátricos/comportamentais mais comumente relatados ocorridos durante o período de acompanhamento incluíram DDA/TDAH (Déficit de

Atenção/ Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade) e ansiedade. Um total de 37 (6,4%) pacientes relataram 50 eventos adversos durante o período de acompanhamento que foram determinados como sendo relacionados ao Kuvan. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram distúrbios do sistema nervoso (n = 26 eventos) e distúrbios gastrointestinais (n = 13 eventos).² Apenas um evento adverso grave (dor de cabeça) foi considerado relacionado ao tratamento com Kuvan.

1..Lilienstein J, Burton B, Grant M, et al. Interim analysis of the phenylketonuria (PKU) patients enrolled in the PKUDOS registry [poster]. Presented at the International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM). September 5-8, 2017; Rio de Janeiro, Brazil.

2.Muntau A, Lagler F, Feillet F, et al. Seventh interim analysis of the Kuvan Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER): Interim results in phenylketonuria patients [poster]. Presented at the International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM). September 5-8, 2017; Rio de Janeiro, Brazil.

3.van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):162.

No item 6.1 Evidência Clínica, Tabela 3, há a menção a 0 (zero) estudos para a população de gestantes com uso de dicloridrato de sapropterina. Para este item, a empresa gostaria de ressaltar o estudo abaixo descrito - PKU-MOMs. Lembrando que, como mencionado no próprio relatório de recomendação da CONITEC: “Elevados níveis de FAL plasmática em mulheres grávidas, definida como FNC materna, podem ser prejudiciais ao bebê, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas, como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais (embriopatia por PKU materna), sendo a FAL considerada um agente teratogênico”

AVALIAÇÃO DO USO DE KUVAN DURANTE A GESTAÇÃO: REGISTRO PKU MOMs

No Registro PKU MOMs, 34 gestações foram a termo, com 29 nascidos-vivos reportados normais ao nascimento. Dos quatro recém-nascidos com anomalias ao nascimento reportados pelos investigadores, dois tinham alterações major (um caso de microcefalia e um caso de fenda palatal) e dois minor (um recém-nascido nasceu com idade gestacional de 35 semanas e um caso de anquiloglossia. A média±desvio padrão do peso ao nascimento foi 3455,10 ± 928,5 g (n=32) e a média do comprimento foi 50,87 ± 4,27 cm (n=29). A média dos escores do Apgar ao Nascimento e após cinco minutos foram 8,15 (n=13) e 9 (n=14), respectivamente.

⁴ Os dois recém-nascidos do PKU MOMs que tiveram anomalias major e um recém-nascido do KAMPER que teve anomalias foram todos nascidos de mães que tiveram falhas em manter o controle metabólico adequado durante a gestação.

⁴ Os dados do PKU MOMs mostraram que a sapropterina foi prescrita em todas as manifestações de gravidade da PKU, e o uso na gravidez foi frequentemente uma continuação estabelecida da terapia iniciada antes da gestação, e, uma vez iniciada, não foi descontinuada durante qualquer umas das gestações. Enquanto a eficácia da sapropterina em reduzir a fenilalanina sérica em conjunto com a dieta restrita em fenilalanina é bem estabelecida em pacientes com PKU responsivos ao BH4, os riscos e benefícios associados ao uso da sapropterina durante a gestação ainda é pouco conhecido. Portanto, o estudo de sub-registro PKU MOMs que está em andamento, provê informações adicionais e é esperado que dados futuros sejam mais robustos. Por causa da teratogenicidade dos elevados níveis da fenilalanina materna serem inquestionáveis, a sapropterina deve ser considerada como uma opção ao tratamento da mulher grávida com PKU que não consegue atingir os níveis recomendados de fenilalanina com a terapia dietética sozinha.

⁴4. Grange, Dorothy K. et al. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report

of the PKU MOMS sub-registry. *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 112, Issue 1,9 - 16 O mesmo estudo também cobre o item 6.1.7 Tratamento na Gestação em que se menciona que nenhum estudo é relevante para a análise, avaliando este desfecho de interesse. Adicionalmente aos itens acima mencionados, a empresa entende que é de suma importância mencionar o ônus da doença para os pacientes. Para isso, realizou um levantamento sobre o tema, descrito a seguir. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO SOBRE O “FARDO” DA FENILCETONÚRIA (“Burden of Illness”) A fenilcetonúria é uma doença que afeta múltiplos sistemas orgânicos assim como a neurocognição, a neuropsiquiatria e parâmetros de qualidade de vida, delineando um “fardo” da própria doença. Feitas as devidas considerações, foi realizado um levantamento bibliográfico para demonstrar a presença na literatura desse contexto. Foi realizada uma pesquisa na plataforma de dados Embase nos dias 23 e 24/08/2018 com os seguintes termos “Phenylketonuria” AND “Hyperphenylalaninemia” OR “mental deficiency” OR “metabolic disorder”. Em relação ao tema qualidade de vida, foi realizada pesquisa no dia 03/09/2018 na plataforma de dados Embase com os seguintes critérios: `phenylketonuria quality of life` OR ((`phenylketonuria`/exp OR phenylketonuria) AND (`quality`/exp OR quality) AND of AND life) AND `human`/de AND `phenylketonuria`/de. Com a finalidade de visualização mais didática, separamos por sistemas orgânicos, sociais e comportamentais as referências encontradas na busca acima realizada. QUALIDADE DE VIDA • Cazzorla C. et al, Quality of Life (QoL) assessment in a cohort of patients with phenylketonuria, *BMC Public Health*. 2014 Dec 4;14:1243 • M. Alptekin et al, The impact of phenylketonuria on PKU patients’ quality of life: Using of the phenylketonuria-quality of life (PKU-QOL) questionnaires, *Clinical Nutrition ESPEN* 27 (2018) 79-85 • Neto VE. Et al, Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients, *Braz J Med Biol Res*. 2018; 51(2): e6709 • Huijbregts, S.C.J. et al, The impact of metabolic control and tetrahydrobiopterin treatment on health related quality of life of patients with early-treated phenylketonuria: A PKU-COBESO study, *Mol Genet Metab*. 2018 Jul 7. pii: S1096-7192(18)30274-9 SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO • Houkair D. et al 201, Analysis of the functional muscle–bone unit of the forearm in patients with phenylketonuria by peripheral quantitative computed tomography, *J Inher Metab Dis* (2017) 40:219–22 • Hansen K. et al 2017 - High Fracture Rates in Young Patients with Phenylketonuria, *Ann Nutr Metab* 2018;72:1–2 • Roato I et al 2010 - Bone Impairment in Phenylketonuria Is Characterized by Circulating Osteoclast Precursors and Activated T Cell Increase, *PLoS ONE* 5(11): e14167 • Zeman J et al 1999 - Bone mineral density in patients with Phenylketonuria, *Acta Pñdiatr* 88: 1348±51. 1999 SÍNDROME DA FENILCETONÚRIA MATERNA • El-Sayyad HI et al 2009 - Effects of maternal phenylketonuria on the development of the offspring’s eye, *HUM ONTOGENET* 3(2), 2009, 59–73 • Eisch RO et al 1966 - PRENATAL AND POSTNATAL DEVELOPMENTAL CONSEQUENCES OF MATERNAL PHENYLKETONURIA, Department of Pediatrics, University of Minnesota • Evy HL et al 1996 - Maternal Phenylketonuria A Metabolic Teratogen, *TERATOLOGY* 53176-184 (1996) • Brick BW et al 2012 - Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies, *Am J Clin Nutr* 2012;95:374–82 METABOLISMO • Adler-Abramovich L. et al. Phenylalanine assembly into toxic fibrils suggests amyloid etiology in phenylketonuria, *Nature Chemical Biology* Vol 8 August 2012 • Bonafe L. et al. Treatable neurotransmitter deficiency in mild phenylketonuria, *NEUROLOGY* 2001;57:908–911 • Belik SY et al. Clinical and electrophysiological findings in patients with PKU

and epilepsy: Reflex features, *Epilepsy & Behavior* 82 (2018) 46–51 • [Huibregts SCJ](#), Executive functioning and the hypodopaminergic state in adults with Phenylketonuria, 2016 • [Hoeksma M. et al.](#) Phenylketonuria High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis, *Molecular Genetics and Metabolism* 96 (2009) 177–182 • [Umru et al.](#) Effect of Blood Phenylalanine Levels on Oxidative Stress in Classical Phenylketonuric Patients, *Cellular and Molecular Neurobiology* • [2225](#) - [Pilotto A. et al](#) - CSF neurotransmitter depletion and brain atrophy in adult pku patients • [Schulpis KH et al](#) 2002 - Acetylcholinesterase Activity and Biogenic Amines in Phenylketonuria NEUROLÓGICO • [Bik-Multanowski M et al.](#) Assessment of brain phenylalanine dynamics in PKU patients, *Pol J Radiol*, 2006; 71(2): 24-25 • [Christ SE et al.](#) Disruption of prefrontal function and connectivity in individuals with phenylketonuria, *Molecular Genetics and Metabolism* 99 (2010) S33–S40 • [Chiasvand NM et al.](#) Prevalence of classical pku in mentally retarded individuals in Iran, *J Inherit Metab Dis* (2009) 32 (Suppl 1):S283–S287 • [Hemir S. et al.](#) Phenylketonuria is still a major cause of mental retardation in Tunisia despite the possibility of treatment, *Clinical Neurology and Neurosurgery* 113 (2011) 727– 730 • [McDonnell GV et al.](#) A Neurological Evaluation in Northern Ireland, *Eur Neurol* 1998;39:38-43 • [Pedersen HE et al.](#) NEUROLOGICAL ABNORMALITIES IN PHENYLKETOKURIA, *Acta Neurol. Scandinav.* 50, 589-598, 1974 • [Seki M. et al.](#) Adult phenylketonuria presenting with subacute severe neurologic symptoms, *Journal of Clinical Neuroscience* 22 (2015) 1361–1363 • [Stefan Hahnel.](#) Brain MRI Abnormalities in Phenylketonuria, *Clin Neuroradiol* 2008;18:19–24 • [Thompson AJ et al](#) 1990 - Neurological deterioration in young adults with phenylketonuria, *The Lancet* • [Tufekcioglu Z. et al.](#) Adult-onset phenylketonuria with rapidly progressive dementia and parkinsonism, *NEUROCASE*, 2016 • [Weglage J. et al.](#) Neurological deterioration in adult phenylketonuria, *J. Inher. Metab. Dis.* 23 (2000) 83–84 NEUROPSIQUIÁTRICO • [Bilder DA. et al.](#) Neuropsychiatric comorbidities in adults with phenylketonuria: A retrospective cohort study, *Molecular Genetics and Metabolism* 121 (2017) 1–8 • [Bilder DA et al.](#) Systematic review and meta-analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria, *DEVELOPMENTAL NEUROPSYCHOLOGY* 2016, VOL. 41, NO. 4, 245–260 • [Lacy A et al.](#) Depression, Anxiety, and Stress in Young Adults with Phenylketonuria: Associations with Biochemistry, *J Dev Behav Pediatr* 35:388–391, 2014 • [Daelman L et al.](#) Progressive neuropsychiatric manifestations of phenylketonuria in adulthood, *revueneurologique* 170 (2014) 280 – 287 • [Garcia MBG et al.](#) Neuropsychological assessment among children and adolescents with phenylketonuria and hyperphenylalaninemia and its relationship with plasma phenylalanine levels, *Arch Argent Pediatr* 2017;115(3):267-273 • [Endriks MMT et al.](#) Phenylketonuria and some aspects of emotional development, *Eur J Pediatr* (1994) 153:832-835 • [Hemir S et al](#) 2016 - Autism in Phenylketonuria Patients: From Clinical Presentation to Molecular Defects, *Journal of Child Neurology* 1-7 • [Scott D. Grosse.](#) Late-Treated PKU and Partial Reversibility of Intellectual Impairment, *Child Development*, January/February 2010, Volume 81, Number 1, Pages 200–211 • [Silva F. et al](#) 2018 - Attention-deficit hyperactivity disorder in Brazilian patients with phenylketonuria, *Acta Neurologica Belgica* • [Susan E Weisbren.](#) Developmental and neuropsychological outcomes in children born to mothers with phenylketonuria, mental retardation and developmental disabilities research reviews.5: 125–131 (1999) • [Targum SD et al.](#) Neurobehavioral Problems Associated with Phenylketonuria, *Psychiatry (Edgemont)* 2009;7(12):29–32 FUNÇÃO VISUAL • [Gramer G et al.](#) Visual

functions in phenylketonuria - evaluating the dopamine and long-chain polyunsaturated fatty acids depletion hypotheses, *Molecular Genetics and Metabolism* 108 (2013) 1–7

SUBSTÂNCIA BRANCA • Anderson PJ et al. White matter pathology in phenylketonuria, *Molecular Genetics and Metabolism* 99 (2010) S3–S9

Antenor-Dorsey JAV et al. White Matter Integrity and Executive Abilities in Individuals with PKU, *Mol Genet Metab.* 2013 June ; 109(2): 125–131

Erika M Wesonga. Relationships between Age and White Matter Integrity in Children with Phenylketonuria, *Arts & Sciences Electronic Theses and Dissertations.* Paper 495

Phillips MD et al. Diffusion-Weighted Imaging of White Matter Abnormalities in Patients with Phenylketonuria, *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1583–1586, September 2001

OUTROS: • Enns, G., Koch, R., Brumm, V., Blakely, E., Sutter, R. and Jurecki, E. (2009). Poster presentations: Abstract 211 Revisiting Suboptimal outcomes of diet-treated pku patients. [online] Available at: [https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192\(09\)00206-6/pdf](https://www.mgmjournal.com/article/S1096-7192(09)00206-6/pdf) [Accessed 6 Sep. 2018].

Enns et al. - Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence, *Molecular Genetics and Metabolism* 101 (2010) 99–109

Hermida-Ameijeiras A. et al. Arterial stiffness assessment in patients with phenylketonuria, *Medicine* (2017) 96:51(e9322)

Panos AL et al. Processing Speed and Executive Abilities in Children with PKU, *Neuropsychology.* 2012 November ; 26(6): 735–743

Mazur A. et al. Measurement of functional independence level and falls-risk in individuals with undiagnosed pku, *ABP Vol. 56 No. 4/2009*, 613–618

Schlegel G. et al. Phenylketonuria Direct and indirect effects of phenylalanine, *Experimental Neurology* 281 (2016) 28–36

Walter. Late effects of phenylketonuria, *Archives of Disease in Childhood* 1995; 73: 485-486

Pensando na aplicação dos dados clínicos para a realidade brasileira, a empresa também fez um levantamento aqui compartilhado: LEVANTAMENTO DE LITERATURA BRASILEIRA RELACIONADA À FENILCETONÚRIA

caracterização do “fardo” da doença fenilcetonúria na população brasileira carece de dados robustos para que sejam considerados no planejamento do manejo terapêutico da patologia. Considerando a importância de dados da população fenilcetonúria brasileira, realizamos uma pesquisa nas plataformas de dados Scielo e Pubmed, nos dias 29 e 30/08/2018, com os seguintes termos “Phenylketonuria” AND “Brazil”. Segue abaixo as referências encontradas bem como um resumo dos estudos realizados.

Silva GK, Lamônica DA. Performance of children with phenylketonuria in the Developmental Screening Test--Denver II. *Pro Fono.* 2010 Jul-Sep;22(3):345-51.

Dionísia Aparecida Cusin Lamônica - Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo– FOB/USP. Objetivo - Verificar o desempenho de indivíduos com fenilcetonúria, diagnosticados e tratados precocemente, quanto à leitura e escrita e correlacionar este desempenho com vocabulário receptivo e Quociente Intelectual. Resultado - embora os participantes tenham obtido escores normativos em quociente intelectual, apresentaram dificuldades no desempenho dos subtestes de leitura e escrita.

Silva GK, Lamônica DAC. Desempenho de crianças com fenilcetonúria no Teste de Screening de Desenvolvimento Denver - II. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica.* 2010 jan-mar;22(1):345-50.

Greyce Kelly da Silva - Fonoaudióloga. Mestre em Fonoaudiologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo de Bauru (FOB/USP). Objetivo - Caracterizar o desempenho de crianças com fenilcetonúria diagnosticadas e tratadas precocemente por meio do Teste de Screening de Desenvolvimento Denver II e dos níveis de fenilalanina sanguíneos. Resultado - crianças com fenilcetonúria diagnosticadas e tratadas precocemente apresentaram prejuízo nas áreas pessoal-social e de linguagem e,

mesmo com o acompanhamento periódico, apresentaram dificuldades para manter os níveis de normalidade de fenilalanina, embora realizassem o tratamento recomendado.

- **Ramalho ARO, Ramalho RJR, Oliveira CRP, Magalhães MGSM, Santos EG, Sarmiento PMP, Matos DO, Oliveira MCP, Oliveira ALP, Aguiar-Oliveira MH.** Evaluation of effectiveness and outcome of PKU screening and management in the State of Sergipe, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58/1. Antônio Ramalho - Departamento de Medicina, Hospital da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brazil. **Objetivo** - avaliar a eficácia do NBS (New Born Screening – triagem neonatal) para a PKU e o manejo dos casos em Sergipe (SE), Brasil. **Resultado** - PKU NBS/SE apresenta uma cobertura satisfatória e ponto de corte adequado para reconvocação e diagnóstico, mas o início do tratamento é atrasado e o controle no seguimento é frequentemente inadequado.
- **Alves MRA, Starling ALP, Kanufre VC, Soares RDL, Norton RCAguiar MJB, Januario JN.** Selenium intake and nutritional status of children with phenylketonuria in Minas Gerais, Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(5):396-400: Michele R. A. Alves – NUPAD **Objetivo**- Avaliar a ingestão alimentar e o estado nutricional em selênio em pacientes com fenilcetonúria. **Resultado** - A complementação de selênio por meio de substituto proteico é eficaz para melhorar e adequar o estado nutricional de selênio em pacientes com fenilcetonúria.
- **Castro IPS, Borges JM, Chagas HA, Tibúrcio J, Starling ALP, Aguiar MJB.** Relationships between phenylalanine levels, intelligence and socioeconomic status of patients with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(4):353-6: Isabel Pimenta Spínola Castro – NUPAD (Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico, Belo Horizonte, Minas Gerais) **Objetivo** - Avaliar inteligência e relação com concentrações sanguíneas de fenilalanina e condição socioeconômica de fenilcetonúricos entre 6 e 12 anos em tratamento. **Resultado** - O tratamento preveniu o retardo mental em 90,5% dos pacientes. O controle dos níveis de fenilalanina e melhor nível socioeconômico se associaram aos melhores desempenhos em QI.
- **Mancini PC, Durrant JD, Starling AL, Iório MC.** Children with phenylketonuria treated early: basic audiological and electrophysiological evaluation. *Ear Hear.* 2013 Mar-Apr;34(2):236-44. Patrícia Cotta Mancini - UNIFESP e UFMG **Objetivo** - Investigar a existência de alterações na audição de crianças com fenilcetonúria diagnosticadas e tratadas precocemente e comparar os resultados com os encontrados nas avaliações auditivas de crianças normais de mesma idade. **Resultado** - As crianças com fenilcetonúria diagnosticadas e tratadas precocemente apresentaram piores limiares de audibilidade por via aérea, limiares de recepção de fala e índice de reconhecimento de fala evidenciados à audiometria tonal e vocal, quando comparadas com crianças normais.
- **Martins FF, Mendes AB, Cruz WMS, Boaventura GT.** Metabolismo do cálcio na fenilcetonúria. *Rev. Nutr., Campinas* 2009;22(3):419-428, maio/jun. Fabiana Ferreira Martins – Universidade Federal Fluminense **Objetivo** - O rápido aumento da estatura, a dieta deficiente em cálcio e níveis de aminoácido fenilalanina elevados têm sido descritos como os principais fatores para a aquisição de massa óssea inadequada. **Resultado** - A suplementação de cálcio em crianças saudáveis mostrou um efeito positivo sobre a aquisição de massa óssea na fase da pré-puberdade.
- **Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, Cardoso F, Streck EL, Ferreira GC.** Phenylketonuria Pathophysiology: on the Role of Metabolic Alterations. *Aging and Disease* 2015; 6 (5) : 390-399 Patrícia Fernanda Schuck - Universidade do Extremo Sul Catarinense **Revisão** - Esta revisão tem como principais objetivos discutir as principais alterações metabólicas reportadas em PKU e relacionadas com a fisiopatologia da doença. A elucidação da fisiopatologia dos danos cerebrais encontradas nos pacientes com PKU ajudarão a

desenvolver melhores estratégias terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por esta doença. • Pinheiro de Oliveira F, Mendes RH, Dobbler PT, Mai V, Pylro VS, Waugh SG, et al. Phenylketonuria and Gut Microbiota: A Controlled Study Based on Next-Generation Sequencing. PLoS ONE 2016;11(6): e0157513 Felipe Pinheiro de Oliveira – HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) Objetivo – foi comparado a microbiota do trato gastrointestinal de 8 pacientes com PKU sob tratamento com dieta restrita em fenilalanina com 10 indivíduos saudáveis. Resultado – Juntos, os resultados sugerem a presença de grupos taxonômicos distintos entre o microbioma de pacientes com PKU, os quais podem ser modulados pelas suas concentrações de fenilalanina plasmática. • Kanufre VC, Soares RD, Alves MR, Aguiar MJ, Starling AL, Norton RC. Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. J Pediatr (Rio J). 2015;91:98---103. Viviane Kanufre – NUPAD Objetivo - Este estudo é destinado a identificar marcadores da síndrome metabólica em pacientes com PKU. Resultados - Não foi encontrada diferença entre os grupos para fenilalanina. Os resultados deste estudo sugerem que pacientes com PKU e excesso de peso são potencialmente vulneráveis para o desenvolvimento da síndrome metabólica. • Salvadori CM, Pereira RM, Raichert C, Ferreira FM, Menezes JVN. Developmental Defects of Enamel in Phenylketonuria Patients. Journal of Dentistry for Children . Sep-Dec2014; 81(3):147-150. Carina de Marco Salvadori – Universidade Federal do Paraná Objetivo- O propósito deste estudo foi determinar a prevalência de defeitos do desenvolvimento do esmalte em pacientes diagnosticados com fenilcetonúria (PKU). Resultado- Os achados desse estudo sugerem que a PKU aumenta o risco de desenvolvimento dos defeitos do esmalte dentário. • Mazzola PN, Nalin T, Castro K, van Rijn M, Derks TGJ, Perry IDS, Mainieri AS, Schwartz IVD. Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian phenylketonuria patients. Molecular Genetics and Metabolism Reports. 2016; 6: 16–20. Priscila Nicolao Mazzola - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) Objetivo – este estudo destina-se a avaliar o índice metabólico basal e a resposta aguda das concentrações da fenilalanina plasmática, tirosina e dos aminoácidos de cadeia ramificada bem como as respostas metabólicas e hormonais à sessão de exercícios aeróbicos. Resultado – Tanto o grupo com dieta restrita em fenilalanina como o grupo controle receberam um café da manhã restrito em fenilalanina. Os dois grupos foram submetidos a exercícios aeróbicos agudos. Não houve alteração das concentrações séricas de fenilalanina em nenhum dos dois grupos, mas a relação fenilalanina/ tirosina caiu apenas no grupo controle. Estudos adicionais são necessários para confirmar nossos resultados em um número maior de pacientes. • Monteiro LTB, Cândido LMB. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos/Phenylketonuria in Brazil: evolution and cases Rev. Nutr., Campinas, 2006; 19(3):381-387, maio/jun. Lenice Teresinha Bussolotto Monteiro - Pontifícia Universidade Católica do Paraná Objetivo - agrupar informações relevantes à fenilcetonúria, destacando causa, sintomas, tratamento dietético, prevalência nacional e internacional; e identificar a situação do Brasil quanto a essa disfunção metabólica. Resultados - Com os resultados obtidos conclui-se que, nem a triagem neonatal, nem os centros de tratamento para fenilcetonúria cobrem todos os casos brasileiros. • Figueiró-Filho EA, Lopes AHA, Senefonte FRA, Souza Júnior VG et al. Maternal phenylketonuria: a case report. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2004; 26 (10), 813-817. Ernesto Antonio Figueiró-Filho- Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Relato de caso - No caso aqui descrito, houve benefícios materno-fetais do tratamento dietoterápico oferecido, reforçando a importância da

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>identificação de mulheres fenilcetonúricas em idade reprodutiva. • Malloy-Diniz LF, Cardoso-Martins C, Carneiro KC, Cerqueira MMM, Ferreira APA, Aguiar MJB, Starling AL. Funções Executivas em crianças Fenilcetonúricas: Variações em relação ao nível de fenilalanina. Arq Neuropsiquiatr 2004;62(2-B):473-479</p> <p>Leandro Fernandes Malloy-Diniz - Faculdade Metropolitana, Belo Horizonte</p> <p>Objetivo - Este estudo investiga a hipótese de um déficit específico das funções executivas em crianças com fenilcetonúria (PKU) cujo nível de fenilalanina encontra-se entre 360 e 600 mmol/L. Resultado - Embora os três grupos de crianças tenham apresentado desempenho semelhante em um teste que avalia o desenvolvimento mental global, as crianças com alto nível de fenilalanina apresentaram desempenho significativamente pior do que as demais crianças em um teste que avalia as funções executivas.</p> <p>• Brandalize SRC, Czeresni AD. Evaluation of the program for prevention and health promotion in phenylketonuria patients in Brazil. Rev. Saúde Pública [online]. 2004;38(2):300-306. Salete do Rocio Cavassin Brandalize – PUC Paraná</p> <p>Objetivo – Avaliar os resultados das ações de promoção e prevenção à saúde sistematizadas nos pacientes com PKU. Resultado – A correlação entre o baixo nível educacional dos pais e o baixo escore motor, reforçam a importância de dar suporte aos pais sobre o uso da terapia dietética. A associação entre o escore motor e o início precoce do tratamento confirma a necessidade da admissão imediata ao programa.</p> <p>• Ribas GS, Sitta A, Wajner M. et al. Oxidative Stress in Phenylketonuria: What is the Evidence? Cell Mol Neurobiol. 2011; 31: 653. Graziela S. Ribas - HCPA</p> <p>Objetivo – Este artigo responde alguns dos recentes desenvolvimentos obtidos de estudos animais e dos pacientes com PKU que indicam que o estresse oxidativo pode representar um importante elemento na fisiopatologia de PKU. Resultado – Considerando que o cérebro é particularmente vulnerável ao ataque oxidativo, presume-se que a administração de antioxidantes apropriados como agentes adjuvantes, em adição ao tratamento usual baseado em dieta restrita ou suplementação de tetrahydrobiopterina, pode representar outro passo para a prevenção de danos neurológicos.</p> <p>• da Silva FGS, Vairo EFP, de Souza CFM, Schwartz IVD. Attention-deficit hyperactivity disorder in Brazilian patients with phenylketonuria. Acta Neurol Belg. 2018 Jul 6. Objetivo - Este estudo tem o objetivo de determinar a prevalência de TDAH em uma amostra de pacientes com PKU do sul do Brasil. Os pacientes foram prospectivamente avaliados por entrevistas clínicas, exames neurológicos e aplicação das escalas MTA-SNAP-IV para pacientes entre 5-17 anos e a escala Adult Self-Report para pacientes com mais de 17 anos. Resultado – Houve predominantemente hiperatividade/impulsividade na apresentação clínica de TDAH (n= 4/5 pacientes), o que difere daqueles reportados em qualquer outro lugar na literatura.</p> <p>• Vieira Neto E, Maia Filho HS, Monteiro CB, Carvalho LM, Tonon T, Vanz AP, Schwartz IVD, Ribeiro MG. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2018; 51(2): e6709</p> <p>Eduardo Vieira Neto - Agência Nacional de Saúde Suplementar, Rio de Janeiro, RJ, Brasil</p> <p>Objetivo – O presente estudo comparou os escores do HRQoL (“Questionário de qualidade de vida relacionado à saúde”) de dimensões essenciais de pacientes pediátricos brasileiros com PKU tratados precocemente com a população de referência, e exploradas possíveis relações entre aderência ao tratamento e HRQoL. Resultado – Adequação da mediana das concentrações de fenilalanina e a média da porcentagem dos valores no intervalo-alvo diminuiu substancialmente do 1º ano de vida para o último ano deste estudo. Não foi significativa a diferença da média total e os escores essenciais da</p>	

escala para os auto- e pai/mãe representado- reportes entre pacientes com adequadas e aqueles com inadequadas medianas de concentrações de fenilalanina. As consequências nocivas da capacidade intelectual causada por pobre aderência ao tratamento dietético, pode explicar a diminuição observada em todas as escalas do HRQoL, especialmente no funcionamento escolar.

• Deon M, Sitta A, Faverzani JL, Guerreiro GB, Donida B, Marchetti DP, Mescka CP, Ribas GS, Coitinho AS, Wajner M, Vargas CR. Urinary biomarkers of oxidative stress and plasmatic inflammatory profile in phenylketonuric treated patients. *Int J Dev Neurosci* 2015 Dec;47(Pt B):259-65.

Marion Deon – HCPAObjetivo – o objetivo deste estudo foi avaliar e correlacionar os danos oxidativos para as biomoléculas, as defesas anti-oxidantes, as citocinas pró-inflamatórias, a fenilalanina e os níveis de metabólitos (ácido fenil-láctico e ácido fenil-acético) na urina e plasma de pacientes com PKU em tratamento dietético.

Resultados – Estes achados podem sugerir que o dano proteico pode ser induzido pela fenilalanina e o metabólito ácido fenil-acético na PKU. Nossos resultados indicam que os estados pró-oxidantes e pró-inflamatórios ocorrem e são, em parte, correlacionados e a oxidação das proteínas parece ser induzida pela fenilalanina e o PPA (phenylpyruvic acid – ácido fenilpirúvico) nos pacientes com PKU.

• Mendes AB, Martins FF, Cruz WM, da Silva LE, Abadesso CB, Boaventura GT. Bone development in children and adolescents with PKU. *J Inher Metab Dis*. 2012 May;35(3):425-30.

Andrea Barcelos Mendes - Faculdade de Medicina da Universidade Federal FluminenseObjetivo – Esta pesquisa tem o objetivo de descrever o impacto dos fatores dietéticos (consumo de energia, proteína, cálcio, fósforo e fenilalanina), e o controle dos níveis de fenilalanina plasmática na idade óssea e na densidade mineral óssea. Resultados – Os resultados sugerem efeitos sobre a idade óssea e sobre a densidade mineral óssea, em ambos os grupos das crianças e dos adolescentes. O desenvolvimento ósseo é expresso diferentemente nas crianças e adolescentes. A não-aderência à dieta foi verificada em ambos os grupos e o consequente desequilíbrio da ingestão dos nutrientes envolvidos no metabolismo ósseo sugerem que estes fatores influenciam evolução ponderal das crianças e reduzem a mineralização óssea nos adolescentes.

• Beckhauser MT, Peruchi MM, Luca GR, Lin K, Esteves S, Vilarinho L, Lin J. Neuroradiological findings of an adolescent with early treated phenylketonuria: is phenylalanine restriction enough? *Clinics and Practice* 2011; 1:e25.

Mayara Thays Beckhauser - Department of Biology, Medicine and Social Sciences, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL)Relato de caso – Este caso mostrará os aspectos clínicos e neurorradiológicos de um adolescente com controle constante dos níveis de fenilalanina. Apesar do monitoramento contínuo e do tratamento precoce, a imagem por ressonância magnética identificou anormalidades na substância branca. Esta situação nos gera um questionamento: a restrição da fenilalanina é suficiente para prevenir mudanças na substância branca dos pacientes com fenilcetonúria?

• Sitta A, Vanzin CS, Biancini GB, Manfredini V, de Oliveira AB, Wayhs CA, Ribas GO, Giugliani L, Schwartz IV, Bohrer D, Garcia SC, Wajner M, Vargas CR. Evidence that L-carnitine and selenium supplementation reduces oxidative stress in phenylketonuric patients. *Cell Mol Neurobiol*. 2011 Apr;31(3):429-36.

Angela Sitta – HCPAObjetivo - Foram investigados vários parâmetros de estresse oxidativo no sangue de 18 pacientes com PKU tratados antes e depois de 6 meses de suplementação com uma fórmula especial contendo L-carnitina e selênio.

Resultado – Foi verificado que o tratamento com L-carnitina e selênio foi capaz de reverter a peroxidação lipídica, mensurada por ácido tiobarbitúrico reativo às espécies, e o dano oxidativo à

proteína mensurado pela oxidação da sulfidrina, para os níveis dos controles. Adicionalmente, a redução da atividade da glutathione peroxidase foi normalizada pela suplementação de antioxidante.

Barretto JR, Silva LR, Leite ME, Boa-Sorte N, Pimentel H, Purificação AC, Carvalho G, Fontes MI, Amorim T. Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. *Nutr Res.* 2008 Mar;28(3):208-11.

Junaura Rocha Barretto –Universidade Federal da Bahia, Brasil
 Objetivo – O propósito deste estudo foi investigar os níveis eritrocitários do zinco, do cobre sérico e dos níveis de selênio em crianças e adolescentes com PKU pela análise da relação entre a dieta deles e os perfis laboratoriais destes elementos. Resultado – Estes resultados sugerem que os pacientes brasileiros com PKU baixos níveis de ingestão, baixos níveis de selênio sérico, e baixos níveis de zinco eritrocitário.

Schmidt DE, Norton RC, Starling ALP, Rodrigues VM, Aguiar MJB, Kanufre VC, Michele Rosa Andrade Alves MRA, Soares RDL. Deficiência de vitamina B12 e fenilcetonúria. *Revista Médica de Minas Gerais.*2016;26(2).

Daniel E. Schmidt – NUPAD
 Revisão - Neste artigo apresenta-se o caso de um adolescente que desenvolveu anemia megaloblástica por deficiente ingestão de vitamina B12 e uma revisão da literatura sobre o tema.

Goulart SM, Silva AK, Santos JPV, Cordeiro FG, Machado TS, Campos LPD. Fenilcetonúria: Aspectos Gerais, de Saúde Pública e Situação no Estado de Goiás. *Ensaio Cienc, Cienc Biol Agrar. Saúde* 2017;21(2): 86-91.

Simone Machado Goulart – Instituto Federal de Ciência e Tecnologia de Goiás. Objetivo - estudar a fenilcetonúria e realizar um diagnóstico sobre a situação atual dos fenilcetonúricos no Estado de Goiás, a fim de se conhecer melhor os pacientes, bem como divulgar a doença, a importância do tratamento e a necessidade de investimentos em nível nacional. Resultado - A maioria dos pacientes são menores de 18 anos (77,63%) e possuem renda familiar entre 1 a 3 salários mínimos (55%). Este trabalho servirá de base para maior divulgação e conscientização da fenilcetonúria e da necessidade de investimentos em pesquisas na área da saúde e processos tecnológicos, a fim de desenvolver alimentos de baixo custo destinados a pessoas com a doença, uma vez que a dieta é cara e a maioria dos pacientes possui baixa renda. Por último, a empresa gostaria de registrar a importância do programa clínico de desenvolvimento da tecnologia.

PERFIL DE EFICÁCIA DE KUVAN NA FENILCETONÚRIA
 Resumo Os perfis de eficácia e segurança de Kuvan foram avaliados em sete estudos clínicos em pacientes com fenilcetonúria com idade variando de um mês a 50 anos.

5-12A porcentagem de pacientes responsivos ao tratamento com Kuvan, definida como uma redução de 30% dos níveis de fenilalanina no sangue no baseline, variou de 20% a 61%, dependendo da dose e duração do tratamento. Em um estudo de fase 3, pacientes tratados com Kuvan (10 mg/kg/dia) tiveram uma redução média dos níveis de fenilalanina no sangue de 235,9 μmol/L (±257,0) após seis semanas de tratamento comparado com 2,9 μmol/L (±239,5) em pacientes tratados com placebo (p<0,0001).

5 Adicionalmente, 44% versus 9% dos pacientes, respectivamente, foram definidos como respondedores. Em outro estudo controlado por placebo incluindo pacientes de 4 a 12 anos de idade, a média diária de fenilalanina suplementar tolerada no grupo tratado com Kuvan (20 mg/kg/dia) aumentou de não suplementação no baseline para 20,9±15,4 mg/kg (p<0,001) na semana 10, enquanto que os pacientes tratados com placebo somente toleraram uma adição de 2,9±4,0 mg/kg de fenilalanina.

7No estudo de segurança, eficácia pediátrica e farmacocinética de Kuvan (SPARK), a média de fenilalanina tolerada aumentou significativamente depois de 26 semanas de tratamento com Kuvan em combinação com uma dieta com restrição de fenilalanina (p<0,001) em pacientes <4 anos de idade. 8 Esse efeito foi preservado

em pacientes que continuaram o tratamento com Kuvan mais dieta durante o estudo aberto de extensão de três anos.⁹ Os eventos adversos mais comumente relatados nesses estudos incluíram dor de cabeça, dor abdominal, diarreia, vômito, gastroenterite viral, tosse, rinorreia, congestão nasal, infecções do trato respiratório superior, dor faringolaríngea, nasofaringite, pirexia e dor nas costas.⁵⁻¹² Estudos Clínicos Os perfis de eficácia e segurança de Kuvan (5 a 20 mg/kg/dia) foram avaliados em sete estudos clínicos em pacientes com fenilcetonúria com idade variando de um mês a 50 anos.⁵⁻¹² Estes estudos estão descritos na Tabela 1 (anexo a). Estudo de fase 2 PKU-001: Estudo aberto de fase 2 de triagem envolvendo 489 pacientes com fenilcetonúria foi realizado para avaliar o impacto do tratamento com Kuvan nos níveis de fenilalanina no sangue.¹³ Nenhum dos pacientes estavam seguindo uma dieta com restrição de fenilalanina. Os pacientes foram considerados responsivos ao Kuvan se uma redução de $\geq 30\%$ dos níveis basais de fenilalanina no sangue ocorreu dentro do período de estudo de 8 dias. Vinte por cento dos pacientes responderam à terapia com Kuvan, com uma redução média nos níveis de fenilalanina de $391,8 \mu\text{mol/L}$ ($\pm 185,3$). Os níveis basais de fenilalanina não foram observados como sendo um preditor de resposta ao Kuvan. Neste estudo, os eventos adversos mais comumente reportados ($\geq 5\%$) incluíram dor de cabeça, dor abdominal e diarreia. Estudos de Fase 3 e de extensão PKU-003: Os pacientes identificados como respondedores ao Kuvan no estudo PKU-001 puderam participar neste estudo de acompanhamento de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo.⁵ O desfecho de eficácia primário do estudo foi a mudança nas concentrações de fenilalanina no sangue do baseline, com desfechos secundários focados nos resultados de segurança. Além de serem responsivos ao Kuvan, níveis de fenilalanina no sangue $\geq 600 \mu\text{mol/L}$, os quais foram eventualmente reduzidos para $\leq 450 \mu\text{mol/L}$ após uma alteração no protocolo, foram requeridos. Os pacientes, todos os quais relaxaram ou abandonaram a dieta restritiva de fenilalanina, foram randomizados para receber Kuvan 10 mg/kg/dia (n=41) ou placebo (n=47) por 6 semanas. Após uma semana de tratamento, os pacientes recebendo Kuvan exibiram uma redução média dos níveis de fenilalanina no sangue de $200 \mu\text{mol/L}$, um efeito que foi mantido pela duração do estudo. Na semana 6, os pacientes tratados com Kuvan apresentaram uma redução média nos níveis de fenilalanina no sangue de $235,9 \text{ mol/L}$ ($\pm 257,0$) comparado com uma diminuição de $2,9 \text{ mol/L}$ ($\pm 239,5$) em pacientes tratados com placebo ($p < 0,0001$). A diferença estimada entre os dois grupos na redução média dos níveis de fenilalanina no sangue do baseline foi estatisticamente significativa (245 mol/L [$\pm 52,5$]; $p = 0,0002$). Além disso, 44% (n=18) dos pacientes tratados com Kuvan tiveram uma redução dos níveis de fenilalanina no sangue de pelo menos 30% comparado com 9% (n=4) nos pacientes tratados com placebo ($p = 0,0002$). Ainda, 13 (32%) dos pacientes tratados com Kuvan exibiram uma redução de 50% dos níveis de fenilalanina no sangue comparado com apenas um (2%) dos pacientes tratados com placebo (95% CI, 0-11). Os eventos adversos potencialmente relacionados ao tratamento com o medicamento foram relatados em 23% e 20% dos pacientes tratados com Kuvan e placebo, respectivamente, sendo que os eventos adversos mais comumente reportados foram infecções do trato respiratório superior, dor de cabeça, vômito, dor abdominal, diarreia, pirexia e dores nas costas. PKU-004: A eficácia e segurança a longo prazo da terapia com Kuvan foi avaliada num estudo aberto de extensão de 22 semanas.⁶ Este foi um estudo de 3 partes, incluindo uma fase de titulação forçada de dose de seis semanas, seguido por uma fase de análise de dose de quatro semanas e terminando com uma fase de dose fixa de 12 semanas. Durante a

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>fase de titulação de dose, todos os pacientes receberam 5, 20, e 10 mg/kg/dia de Kuvan; os pacientes receberam 10 mg/kg/dia de Kuvan na fase de análise de dose. Durante a última fase do estudo, as doses foram determinadas de acordo com os níveis de fenilalanina no sangue dos pacientes durante a fase de titulação de dose. Assim como nos estudos anteriores, uma redução dos níveis de fenilalanina no sangue do baseline foi a variável primária de eficácia. Os desfechos de segurança também foram avaliados. Oitenta pacientes foram inscritos, com 79 deles completando as 22 semanas inteiras do período de estudo. Foi observada uma resposta relacionada à dose de Kuvan durante a fase de titulação, com níveis de fenilalanina no sangue diminuindo de uma média de 844,0 µmol/L (±398,0) basais para 743,9 mol/L (±384,4), 639,9 mol/L (±381,8) e 580,8 mol/L (±398,8) com doses de Kuvan de 5, 10 e 20 mg/kg/dia, respectivamente.6 As reduções associadas às doses de Kuvan de 10 e 20 mg/kg/dia, foram ambas estatisticamente significativas. Após a fase de análise de dose, esse valor foi de 645,2 mol/L (±393,4). Durante o período de dose fixa, 6 pacientes foram tratados com Kuvan 5 mg/kg/dia, com 37 pacientes recebendo doses de 10 e 20 mg/kg/dia cada.6 Em geral, a mudança média dos níveis de fenilalanina na semana 22 comparado com o nível basal foi de -190,537 mol/L (±355,7). No final do período de dose fixa, 46% dos pacientes (n=36) atingiram uma redução de pelo menos 30% dos níveis de fenilalanina no sangue. Entre os 80 pacientes do estudo, 68 deles tiveram pelo menos um evento adverso, os quais foram, com exceção de um, classificados com intensidade leve ou moderada.6 Os eventos adversos mais comumente relatados (&#8805;10%) foram dor de cabeça, dor de garganta, nasofaringite, vômito, diarreia e infecções do trato respiratório superior. Nenhuma descontinuação ocorreu como resultado de um evento adverso. PKU-006: Este estudo de 2 partes, duplo-cego e controlado com placebo avaliou o uso de Kuvan em pacientes de 4 a 12 anos de idade que estavam em dieta restritiva de fenilalanina com níveis de fenilalanina no sangue &#8804;480 µmol/L na triagem.7,12 Todos os pacientes foram tratados com 20 mg/kg/dia de Kuvan por um período de 8 dias para avaliar a responsividade à terapia. No dia 8, 50 pacientes (56%) tiveram uma redução &#8805;30% dos níveis de fenilalanina no sangue. Após um período sem receber medicamentos, os pacientes foram randomizados (3:1) para receber 20 mg/kg/dia de Kuvan ou placebo por mais 10 semanas, enquanto mantinham uma dieta, estável, com restrição de fenilalanina.7 A randomização foi estratificada com base nos valores de fenilalanina no sangue coletados durante os 6 meses anteriores (<300 ou &#8805;300 µmol/L). Após 3 semanas de terapia, um suplemento dietético de fenilalanina foi adicionado a cada duas semanas, contanto que as concentrações de fenilalanina permanecessem abaixo de 360 µmol/L. O desfecho para esta segunda fase era o suplemento de fenilalanina diário tolerado em comparação com o basal. Na semana 10, a tolerância média ao suplemento de fenilalanina pelo grupo tratado com Kuvan aumentou de zero no baseline para 20,9±15,4mg/kg (p<0,001), enquanto que os pacientes tratados com placebo toleraram apenas um adicional de 2,9 ±4,0 mg/kg.7A diferença média de suplementação de fenilalanina entre os grupos tratados com Kuvan e placebo foi de 17,7±4,5 mg/kg (p<0,001). Nenhum evento adverso severo ou grave relacionado ao medicamento foi reportado pelos grupos de tratamento. Os eventos adversos mais comumente reportados (>10%) no grupo do Kuvan incluíram rinorreia, dor de cabeça, tosse, dor faringolaríngea, diarreia e vômito. PKU-015: Um estudo aberto, de braço único, avaliou a eficácia de Kuvan em 93 pacientes com fenilcetonúria com idades entre um mês e seis anos.10 As reações adversas nesses pacientes foram semelhantes no tipo e frequência às reações adversas</p>	

observadas em outros estudos clínicos com Kuvan, com exceção de um aumento na incidência de concentração baixa de fenilalanina. Após 4 semanas de tratamento com Kuvan 20 mg/kg/dia, 57 pacientes (61%) foram identificados como responsivos (definidos como >30% de redução na concentração de fenilalanina sérica comparando com a avaliação basal) e subsequentemente foram tratados por 6 meses com Kuvan em combinação a uma dieta restrita de fenilalanina. A eficácia do Kuvan, isolado, em relação à redução da concentração de fenilalanina no sangue após 4 semanas, não pode ser determinada devido às mudanças concomitantes na ingestão de fenilalanina permitidas durante o estudo para manter a concentração de fenilalanina dentro do intervalo alvo definido pelo protocolo (120-240 µmol/L). Porém, a prescrição dietética de fenilalanina aumentou do baseline até o acompanhamento de dois anos em todas as idades, tanto em termos absolutos (mg/dia) e quando ajustado por peso corporal (mg/kg/dia). A concentração média de fenilalanina diminuiu após o início do tratamento com Kuvan e foi mantida em <360 µmol/L em 84% dos pacientes e em <240 µmol/L em 64% dos pacientes no acompanhamento de dois anos, apesar do aumento na média de fenilalanina dietética prescrita.

PKU-008: Pacientes que completaram os estudos PKU-004 ou PKU-006 foram autorizados a participar de um estudo de extensão adicional de 36 meses.¹¹ Incluindo 111 pacientes, este estudo aberto de fase 3b foi desenhado para avaliar a segurança a longo prazo de Kuvan em pacientes identificados como responsivos. A exposição média (±DP) de Kuvan na população inteira do estudo foi 659±221 dias (máximo, 953 dias). Cada paciente recebeu Kuvan 5 a 20 mg/kg diários dependendo da dose otimizada, determinada em estudos anteriores; não houve qualquer restrição dietética. Embora não houvesse qualquer análise de eficácia predeterminada como parte do desenho do estudo, foram coletadas amostras de fenilalanina sérica. A dose média diária de Kuvan administrada durante o período experimental foi de 18,4 mg/kg/dia (intervalo, 4,8-22,1 mg/kg/dia), com duração de tratamento de 56 a 953 dias.^{11,14} Aproximadamente metade dos pacientes começaram o estudo com concentração de fenilalanina acima das recomendadas em diretrizes de tratamento. Após o início do tratamento com Kuvan, os níveis de fenilalanina nestes pacientes deslocaram-se para dentro do intervalo pela duração do estudo. A maioria dos eventos adversos relatados durante o estudo de três anos foram consistentes com estudos anteriores com Kuvan e foram de intensidade leve a moderada. Os eventos adversos que foram determinados mais comuns e relacionados com a terapia com Kuvan foram a gastroenterite viral, vômito e dor de cabeça, ocorrendo com uma frequência de 4,5% cada um. Cinquenta e cinco pacientes receberam Kuvan em comprimidos dissolvidos e em comprimidos inteiros. Não foram observadas diferenças significativas na incidência ou intensidade das reações adversas entre as duas vias de administração.

Estudo SPARK: este foi um estudo aberto, randomizado, de fase 3b, conduzido na Europa para avaliar a eficácia (tolerância à fenilalanina dietética, redução da fenilalanina sanguínea, crescimento e medidas de neurodesenvolvimento) e segurança de Kuvan crianças com menos de 4 anos de idade responsivas para Kuvan (N=56).⁸ Os pacientes foram tratados com Kuvan 10 ou 20 mg/kg/dia (após 4 semanas, Kuvan poderia ser aumentado para 20 mg/kg/dia, se a tolerância à fenilalanina não tivesse aumentado para mais que 20% do baseline), além de uma dieta com restrição de fenilalanina (n = 27; idade média, 21,1 ± 12,3 meses) ou tratados apenas dieta com restrição de fenilalanina (n = 29; idade média, 21,2 ± 12,0 meses). Após 26 semanas de tratamento, a média ajustada da tolerância à fenilalanina foi significativamente maior em

pacientes tratados com Kuvan mais uma dieta com restrição de fenilalanina em comparação com pacientes tratados somente com dieta (80,6 vs. 50,1 mg/kg/dia, $p < 0,001$).⁸ A diferença persistiu quando a tolerância foi baseada na fenilalanina dietética registrada em diários de ingestão dos pacientes (75,7 vs. 42,0 mg/kg/dia, respectivamente, $p < 0,001$). Os níveis de fenilalanina do sangue na semana 26 foram similares entre os dois grupos. No entanto, a proporção de pacientes com níveis de fenilalanina no sangue mantidos dentro da faixa de 120-360 $\mu\text{mol/L}$ ao longo da duração do estudo foi maior no grupo tratado com Kuvan mais uma dieta restrita em fenilalanina (33%, $n = 9/27$) em comparação com o grupo de dieta somente (33%, $n=9/27$ vs. 10,3%, $n = 3/29$). Não houve diferenças estatisticamente significativas em nenhum parâmetro de crescimento ou nos marcos de desenvolvimento neuromotor quando os dois grupos foram comparados. Todos os 54 pacientes incluídos na análise de segurança relataram pelo menos um evento adverso independentemente do grupo de tratamento.⁸ Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comumente relatados e determinados pelos investigadores como relacionados ao Kuvan, incluíram diminuição da concentração de aminoácidos ($n = 6$, 22,2%), rinite e vômitos ($n = 2$ pacientes cada, 7,4%), e um paciente (3,7%) cada com faringite, diarreia, dor abdominal, ulceração da boca, e aumento da concentração de aminoácidos. Nenhum dos cinco eventos adversos graves relatados em pacientes tratados com Kuvan foram considerados relacionados ao tratamento. Após 27 semanas de participação no estudo randomizado, os pacientes foram elegíveis para se inscreverem em um estudo de extensão de três anos, durante o qual todos os pacientes foram tratados com Kuvan mais uma dieta restritiva de fenilalanina.⁹ Um total de 51 pacientes entraram no estudo de extensão aberto, sendo que 18 pacientes se retiraram do estudo precocemente. A maioria dos pacientes retirou-se devido ter atingido uma idade onde poderiam ser comutados para a terapia comercial; nenhum paciente descontinuou a terapia devido a um evento adverso. Durante um período adicional de 36 meses de tratamento contínuo com Kuvan mais uma dieta com restrição de fenilalanina, melhorias iniciais na tolerância à fenilalanina dietética foram preservadas, com uma diferença na tolerância à fenilalanina dietética em comparação com o baseline (antes da randomização) de 38,74 mg/kg/dia (intervalo de confiança 95%: 28,9; 48,6; $p < 0,0001$), demonstrando assim que a tolerância à fenilalanina dietética foi mantida por 3,5 anos.⁹ Em pacientes que mudaram para Kuvan no início do estudo de extensão aberto, diferenças significativas na tolerância à fenilalanina dietética em comparação com o baseline foram observadas de 9 até 21 meses na população com intenção de tratar. A análise da população por protocolo mostrou diferenças significativas em relação ao baseline na maioria dos pontos de tempo, com exceção apenas dos meses 3, 24, 36 (fim do período de extensão). Os resultados associados ao crescimento e ao desenvolvimento neuromotor foram mantidos em ambos os grupos de tratamento durante o período de extensão de três anos. Um total de nove pacientes (36,0%) no grupo de Kuvan contínuo apresentaram 40/838 (4,8%) eventos que foram classificados como relacionados ao Kuvan.⁹ No grupo que recebeu Kuvan apenas durante a fase de extensão, quatro de 26 pacientes (15,4%) apresentaram 7/563 (1,2%) eventos que foram classificados como relacionados ao Kuvan. A maioria dos eventos adversos foram de gravidade leve. Eventos adversos graves foram relatados por um total de 13 pacientes, mas nenhum foi considerado como relacionado ao Kuvan pelo investigador. Os eventos adversos emergentes do tratamento relatados com maior incidência no grupo contínuo de Kuvan e o grupo de extensão de Kuvan foram: diarreia (48,0% e 42,3%), vômito (68,0% e 61,5%),

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>pirexia (92,0% e 84,6%), nasofaringite (68,0% e 46,2%), faringite (52,0% e 11,5%), rinite (52,0% e 23,1%), diminuição dos níveis de aminoácidos (44,0% e 11,5%), e tosse (76,0% e 57,7%).REFERÊNCIA(S)5.Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, 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):504-510.6.Lee P, Treacy EP, Crombez E, et al. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. Am J Med Genet A. 2008;146A(22):2851-2859.7.Trefz FK, Burton BK, Longo N, et al. 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):700-707.8.Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, et al. 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):47.9.Data on File, BioMarin. Kuvan CSR. September 25, 2017.10.Longo N, Siriwardena K, Feigenbaum A, et al. Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy. Genet Med. 2015;17(5):365-373.11.Burton BK, Nowacka M, Hennermann JB, et al. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: results of a phase 3b study. Mol Genet Metab. 2011;103(4):315-322.12.Kuvan [Bula do medicamento]. Brasil; BioMarin. Julho 2017.13.Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. J Inherit Metab Dis. 2007;30(5):700-707.14.Data on File, BioMarin. Kuvan CSR. April 19, 2010.</p>	
		3ª - Não	
		4ª - Sim, Entendendo que o custo da tecnologia foi ressaltado no relatório, a empresa, apesar de concordar com o desenho do modelo de impacto orçamentário (muito bem estruturado) e suas premissas, está disposta a reduzir este impacto. Desta forma: 1) A empresa está comprometida a promover a doação de testes para triagem os pacientes com fenilcetonúria responsivos ao dicloridrato de sapropterina, a fim de identificar aqueles que são responsivos ao tratamento; 2) A empresa está disposta a negociar o preço do medicamento, de forma a contribuir com o impacto que a inclusão desta tecnologia pode gerar na gestão orçamentária do Ministério da Saúde.	
		5ª - Sim, Serão submetidas mais referências em outra contribuição, a seguir a esta, por limite de MB nesta.	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
07/09/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Não concordo que o Estado não invista em qualidade de vida para pacientes que vivem com tantas restrições e falta de opções alimentares sob o argumento do impacto orçamentário. É comprovado que em pacientes receptivos ao Kuvan há um verdadeiro acréscimo em suas qualidades de vida, no aspecto mais amplo que isso representa. Não é "apenas" um acréscimo de alimentos na dieta ou a possibilidade de experimentar gostos e sabores nunca antes sentidos, mas sim a chance de uma vida sem exclusão.</p> <p>2ª - Sim, Meu filho ainda não teve a oportunidade de testar o Kuvan, mas temos muita esperança que ele tenha essa oportunidade. Henrique tem uma dieta restrita, que consiste basicamente em quantidade controlada de arroz, batata e mandioca. Além de uso de fórmula de aminoácidos 3 vezes ao dia. Trinta por cento pode parecer pouco, mas no universo restrito em que vivem os pacientes com fenilcetonúria é um mundo de possibilidade que se abre. É a chance da inclusão social.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
08/09/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Discordo na medida que não podemos privar o paciente de um a terapêutica, ainda que de alto custo. Pois vidas não tem preço. Há varios trabalhos na literatura que mostram que a medicação é eficiente no tratamento de fenilcetonúria, considerando os pacientes responsivos.</p> <p>2ª - Sim, Segunda última revisão do "Up to date", datada em 21/06/20116, vários estudos tem avaliado o uso de BH4 em crianças com fenilcetonuria (PKU). Em um dos maiores, os níveis de fenilalanina foram medidos em 557 recém nascidos e crianças com PKU após administração de BH4 (20 mg/kg). Com responsividade definida por 30% na redução do nível de fenilalanina, , 38 % dos pacientes responderam quando os níveis de fenilalanina foram medidos 8h após e 46%, com aferição 24h após administração. A prevalência de responsividade foi 79 a 83 % nos pacientes com HPA (fenilalanina <10 mg/dL, 600 micromol/L), 49 a 60 % em pacientes com leve PKU (fenilalanina de 10 a 20 mg/dL, 600 to 1200 micromol/L), e 7 a 10% em pacientes com PKU clássica (fenilalanina >20 mg/dL, 1200 micromol/L).</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Na verdade, mais que discutir artigos científicos que foram bem levantados pelo grupo de estudo gostaria de tecer algumas considerações, não com verdadeiro assombro, como o CONITEC avalia a incorporação de Medicamentos Órfãos no âmbito do SUS. No meu modo de entender não há um olhar específico para as Doenças Raras. Neste sentido com este olhar enviesado a uma preponderância da incorporação para medicamentos não órfãos. Na verdade, vejo com muita preocupação, já que foi publicado uma Portaria de Atenção no SUS do atendimento em Doenças Raras em 2014, mas de lá para cá muito pouca coisa foi feita no meu modo de ver. Os Estados Unidos com o “Orphan Drug Act” já em 1983 estabeleceu um olhar específico para o tratamento das doenças raras e ao longo das décadas seguintes foi acompanhado pela comunidade econômica europeia. Neste sentido vejo o Brasil muito atrás no estabelecimento de um entendimento global do acompanhamento e atendimento as pessoas com doenças raras.</p> <p>2ª - Sim, Sou médico geneticista atendendo pacientes com fenilcetonúria num Serviço de Referência em Triagem Neonatal desde 2002. Não tenho experiência com a Sapropterina, mas vejo a dificuldade de - mesmo com o atendimento multidisciplinar - a aderência a dieta e a manutenção de níveis adequados de Fal. Me chamou a atenção os trabalhos que relacionam uma melhora do quadro de TDAH nos pacientes que realizaram o uso de Sapropterina e redução dos teores de Fal. Apesar de como cita o texto do presente relatório que: “Devido a heterogeneidade dos estudos relacionados a esse desfecho, onde as metodologias de avaliação utilizadas foram distintas e somente um dos estudos apresentou mudanças positivas com o uso do BH4, consideramos que mais estudos são necessários para avaliar o impacto do uso de BH4 no desenvolvimento neuropsicomotor e alteração comportamental dos pacientes com FNC responsivos ao mesmo.” Neste sentido me preocupa ao não estabelecimento de uma melhor abordagem dos pacientes e um consequente prejuízo intelectual e do aprendizado. Outra preocupação que vi foi que não houve uma discussão da CONITEC em relação a incorporação da Sapropterina no tratamento dos pacientes com deficiência de BH4 que são totalmente elegíveis para o uso deste medicamento. Diante disso discordo totalmente do posicionamento exposto pelo CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, onde não recomendou a incorporação no SUS da sapropterina para fenilcetonúria (FCN).</p> <p>3ª - Sim, Em relação ao posicionamento dos membros do plenário que ressaltaram o alto custo da tecnologia frente à incerteza do benefício que ela representa, apesar do aguardo da expiração da proteção patentária da molécula em 2021, vejo novamente uma atitude restrita do grupo. No meu modo de ver, mais que ficar discutindo os altos custos que na realidade são mesmos - e aguardar mais de 10 anos para uma incorporação do medicamento e deixar quase uma geração de cidadãos brasileiros, muitos deles crianças em processo de desenvolvimento intelectual sem uma opção mais adequada de tratamento - faltar uma verdadeira negociação dos medicamentos órfãos frente as farmacêuticas no âmbito latino-americano como foi levantado no seu olhar europeu por uma série de especialistas que acompanham pessoas com doenças raras. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31069-9/fulltext#%20</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A sapropterina, BH4 é uma medicação que deveria incorporar o Tratamento da Fenilcetonuria (PKU) no território nacional. O pacientes portadores de PKU tem poucas opções terapeuticas alimentares devido a extrema restrição e baixa opção de diferentes formulas metabólicas e alimentos hipoproteicos especializados. O BH4 mostou-se extremanete efieciente na tolerancia a ingestão de quantidades superiores da dieta do paciente respondedor.Uma alimentação restritiva leva a danos físicos e emocionais gravissimos, reduzindo a qualidade de vida dos pacientes. Qualquer medida terapêutica (neste caso o uso da sapropterina) que possa controbuir para a diminuição da restrição proteica no dia a dia, INCORPORA UMA GRANDE QUALIDADE DE VIDA E POSSIBILIDADE DE ADESÃO. Dessa forma, diminuindo danos graves a saúde que envolve o retardo metal e efeitos neuropsiquaitricos graves. A CONITEC nas sua atribuições causa UM ENORME DANO E PREJUÍZO AO PACIENTE PORTADOR DE PKU QUANDO DECIDE PELA NÃO INCORPORAÇÃO DA SAPROTERINA AO TRATAMENTO.Este medicamento mostrou-se eficaz em aumentar a tolerância da dieta hipoproteica e já foi incorporado ao tratamento da PKU na Europa, EUA e muitos países desenvolvidos.</p> <p>2ª - Sim, As evidencias são claras a indiscutíveis.A medicação já foi aprovada em inúmeros países há alguns anos atras.Ou seja, não há necessidade de provar nada, pois a literatura é clara e evidente.</p> <p>3ª - Sim, PÉSSIMA AVALIAÇÃO ECONOMICA - SEQUER FOI MENCIONADO NA AVALIAÇÃO QUE PACIENTES QUE USAM SAPROPTERINA DEVEM E NECESSITAM UTILIZAR MENOS FORMULA METALÓLICA NUTRICIONAL DE ELEVADO CUSTO NO TERRITÓRIO NACIONAL.TAMBÉM NÃO HOUVE ADEQUAÇÃO DO NUMERO DE PACIENTES POSSIVELMENTE RESPONSIVOS.ESTUDO ABAIXO DEMONSTRA O DADO MENCIONADO:Burton e cols. 2015No estudo de Singh e cols. os pacientes considerados responsivos (n=6) tiveram sua ingestão de FAL progressivamente aumentada leite em pó em sua dieta por 10 semanas, até os níveis de FAL plasmática excederem 6 mg/dL para determinar a máxima tolerância a FAL (estágio 1). Após o máximo de tolerância a FAL ser determinada , a suplementação da aminoácidos foi progressivamente diminuída a cada semana, até a manutenção dos níveisplasmáticos de FAL dentro do limite preconizado.O consumo de proteína intacta em 24 meses aumentou significativamente (p=0,0006),com um correspondente declínio significativo na ingestão da fórmula metabólica (p=0,0002).</p> <p>4ª - Sim, o calculo do impacto nunca visa o bem ou o beneficio do paciente afetado por uma doença rara com severas limitações alimentares.Então é difícil argumentar em impacto para quem não entende nada sobre o tema.</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. CONSULTA PÚBLICA SOBRE A INCLUSÃO DO MEDICAMENTO SAPROPTERINANO Brasil em 2001 iniciou-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN/MS)1,2, e desde então, mais de 2.000 pacientes portadores desta doença puderam ser diagnosticados e tratados em serviços de referência (SRTN) em cada estado brasileiro. O PCDT da Fenilcetonúria publicado pelo Ministério da Saúde originalmente em 20023 (re-publicado em 20134) define que o suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é a dieta restrita em alimentos que contenham FAL combinada com um composto protéico isento de FAL (as chamadas Fórmulas de Aminoácidos para Fenilcetonúria - FA). Desta forma, a maioria dos pacientes diagnosticados em nosso país, recebe como tratamento: dieta restrita associada com a utilização diária de FA. Com o tratamento da Fenilcetonúria (FNC) danos neurológicos severos são prevenidos no entanto, déficits no funcionamento cognitivo em pacientes com FNC ainda são observados. Na infância, déficits são observados principalmente em funções executivas (EF) como na memória operacional e raciocínio / planejamento, atenção, e velocidade de processamento5,6. Em adultos, déficits semelhantes vem sendo relatados. Nos pacientes onde há um relaxamento da dieta (falta de adesão integral às recomendações terapêuticas) com o avançar da idade podem surgir efeitos adversos neuro-cognitivos e psiquiátricos como alterações nas funções executivas, ansiedade, depressão e fobias. Assim, é consenso entre os colegas especialistas da Europa6 e América do Norte7 (em recomendações publicadas nos últimos anos) que o paciente mantenha o tratamento por toda sua vida - com as adequações individuais realizadas, respeitando o amplo espectro da deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase (FAL-OH) e as diferentes condições de vida de cada um. O manejo terapêutico global da FNC é complexo, não só requerendo aderência à dieta restrita e à proteína livre das FA, mas também exigindo coleta regular de amostras de sangue, registro da ingestão de alimentos e visitas rotineiras ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de seu Estado. A adesão à dieta e à FA são considerados elementos cruciais durante os primeiros anos de vida, e diferentes autores demonstraram que os resultados cognitivos estão intimamente relacionados ao controle dos níveis de fenilalanina (FAL) no sangue nesse período de vida e deve ser mantida até a idade adulta para proteger da disfunção neuropsicológica8,9. Além disso, a dieta restrita de baixa proteína impõe uma grande carga socio-psicológica aos pacientes e suas famílias6 e tem sido também associada à não adesão dietética, especialmente em adolescentes e adultos jovens10. Inúmeros centros de tratamento de FNC relataram grande perda de acompanhamento e diminuição da adesão às recomendações dietéticas quando os pacientes envelhecem11. A má adesão aumenta proporcionalmente com o avançar da idade dos pacientes - nos EUA muitos pacientes adultos encontram-se sem tratamento ou acompanhamento; contrariamente, alguns grupos europeus demonstram que 45% dos pacientes maiores de 16 anos tem níveis de FAL sanguíneas dentro dos valores desejados de controle metabólico12. O CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da Sapropterina para Fenilcetonúria (FCN), e baseado em alguns argumentos apresentados em seu Relatório de Recomendação, venho através deste documento expressar minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE de sua deliberação, baseada em alguns argumentos que descrevo abaixo. (1) Devemos assinalar que, todas as crianças com TN com FAL elevada deveriam ser avaliadas quanto ao metabolismo das pterinas/BH4 (co-fatores da função adequada da enzima deficitária FAL-OH) - quantificadas no sangue e urina. Alguns destes</p>	

pacientes podem ser portadores da forma rara da doença, referida como FNC atípica ou HFA não-fenilcetonúrica (CID 10 - E70.1). Vale lembrar que alguns outros defeitos no metabolismo da BH4 não ocasionam elevação da FAL e assim não são diagnosticados através da TN – estes pacientes acabam recebendo diagnóstico clínico e tardio, chegando aos centros de tratamento somente através das graves seqüelas neurológicas que promovem. Sabe-se que o grupo dos pacientes com defeitos das pterinas/BH4 é pequeno (1-3% das HPA), mas diante da gravidade das lesões neurológicas que impõem e da não responsividade ao tratamento habitualmente utilizado para o grupo das HPA, este diagnóstico deveria ser promovido na triagem neonatal⁷, incluindo nosso país. Finalmente, o tratamento para esta forma da doença é a utilização farmacológica de BH4 – no caso, o medicamento Sapropterina¹³. Assim, a decisão inicial deveria ser de um parecer positivo da CONITEC para incorporação do medicamento em pacientes portadores da FNC Atípica (Deficiência de Biopterina).(2) Conforme descrito no Relatório CONITEC (pág 9) – dados do Ministério da Saúde (MS) apontam que em 2005 a frequência da doença é de um paciente em cada 25.326 recém-nascidos brasileiros. Em levantamento realizado no IBGE no ano de 2016, conforme dados de Estatísticas de Registro Civil, tivemos um total de 2 milhões e oitocentos e três mil (2.803.080) recém-nascidos no Brasil, levando a um número presumido de diagnóstico da FNC em torno de 110 pacientes novos somente no ano de 2016. Se multiplicarmos este valor pelos 17 anos de existência do PNTN, deveríamos ter neste período o registro de 1.870 novos casos nos SRTNs. Somado à este valor, acrescentam-se os pacientes diagnosticados previamente à implantação do PNTN/MS, o que permite afirmar que um número em torno de 2.500 a 3.000 pacientes portadores de FNC em nosso país. Pensando no conceito de doença rara, salienta-se que a FNC é uma doença com um grupo bastante expressivo de pacientes em nosso país. Este grupo de pacientes merece o tratamento integral de sua doença, garantindo a prevenção completa dos danos neurológicos que possam ocorrer se o sucesso terapêutico não é atingido.(3) Também descrito neste relatório CONITEC (pág 10), a inúmera quantidade de efeitos deléteiros ocasionadas pela FAL elevada em pacientes adultos e gestantes com controle inadequado da doença ou devido ao abandono do tratamento da mesma. Muitos autores foram citados demonstrando que as manifestações clínicas ocorrem de forma diretamente proporcional às elevações da FAL plasmática. Muitas vezes fica difícil avaliar os pacientes adultos precocemente diagnosticados porque as dificuldades globais do tratamento dietético restrito lhes fez abandonar total/parcialmente o tratamento e o seguimento, e também por que o conceito de “dieta para toda a vida” é um conselho relativamente recente (à partir da década de 90)¹⁰. Em nosso país, temos poucos estudos publicados sobre o tema, mas podemos afirmar que a taxa de adesão ao tratamento também não é satisfatória e reduz com o avançar da idade dos pacientes. Portanto, qualquer modalidade terapêutica a ser incluída no tratamento (e o Relatório CONITEC sobre a Sapropterina aponta a melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos com o uso deste fármaco), deve ser implementada.(4) Ainda sobre os efeitos dos níveis elevados de FAL nas gestantes, podemos ler no Relatório CONITEC (pág 10) que a FAL elevada é considerada um agente teratogênico, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas, como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais (embriopatia por PKU materna), gerando indivíduos que podem não apresentar respostas de melhora mesmo com a instituição precoce e adequada do tratamento da FNC. Na FNC Materna, a deficiência intelectual é o achado mais consistente de

todos, ocorrendo em mais de 90% das crianças que nascem de mulheres que não apresentam bom controle da FAL na gestação - existe uma correlação linear entre os níveis de FAL e a piora da deficiência mental nos filhos¹². Para a prevenção da Síndrome da FNC Materna, não somente os níveis de FAL sanguíneos devem ser idealmente controlados desde o período pré-conceptivo e durante toda a gestação, como os níveis de controle de FAL devem ser bastante restritos, em média 60% abaixo dos níveis preconizados para o bom controle de pacientes fenilcetonúricos adultos⁷. Considerando que para o MS14 a idade reprodutiva considerada para a mulher brasileira fica na faixa etária entre 10 e 49 anos, e considerando o número da estimativa da quantidade pacientes com FNC apresentado no Relatório CONITEC (Tabela 5 pág 40) à partir da faixa etária de 10 anos, será de 1.232 pacientes considerado o total de 2.090 pacientes projetados para o ano de 2019 (em torno de 59% do total). Portanto, diante destes números, a Síndrome da Fenilcetonúria Materna é um quesito de Saúde Pública muito importante a considerar na evolução da história da FNC do Brasil ao avaliar os dados apontados pelo PNTN/MS. O relato da segurança do uso da Sapropterina na gestação, e a demonstração através de diferentes autores da sua eficácia em redução dos níveis de FAL sanguínea (com melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos sob o uso deste fármaco) – dados apontados no Relatório CONITEC sobre a Sapropterina – reforçam o desejo de que a mesma deve ser incluída para promover Teste de Responsividade em meninas Fenilcetonúricas em fase pré-concepcional.⁽⁵⁾ Como descrito no Relatório da CONITEC, em estudos de Kure¹⁵ e Blau¹⁶, já no final da década de 90, demonstrou-se que, mesmo que sem que haja a deficiência de BH₄, alguns pacientes HPA com atividade enzimática residual respondem ao medicamento Sapropterina (ativação no metabolismo da FAL e Tirosina). E, uma minoria de pacientes com FNC Clássica (atividade enzimática quase nula), também pode se beneficiar do tratamento com BH₄.⁽⁶⁾ Ainda não temos o mecanismo fisiopatológico claro da neurotoxicidade da FNC. Duas teorias sobre o mecanismo de ação neurotóxica da hiperfenilalaninemia foram desenvolvidas¹¹. A primeira sugere que, porque a FAL concorre com outros Aminoácidos Neutros de Cadeia Longa (LNAA: por exemplo, Triptofano e Tirosina) para o transporte através da barreira hematoencefálica, os altos níveis de FAL saturam seus transportadores. Como resultado, os pacientes fenilcetonúricos apresentam reduzidas concentrações dos LNAA e dos neurotransmissores resultantes (serotonina, noradrenalina e dopamina), conhecidos por estar envolvidos no funcionamento cognitivo. Na segunda teoria, diz-se que níveis cerebrais elevados de FAL causam neurotoxicidade direta, interferindo com a síntese de proteína cerebral, aumento do turnover da mielina e também inibindo a síntese de neurotransmissores. Os diferentes artigos que referem as vantagens do uso da Sapropterina (além do fato de melhorar a tolerância à FAL, e assim tornar a dieta menos rígida) mostram a melhora neurocognitiva dos pacientes que fazem uso do medicamento⁵. O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está claro, mas a sapropterina parece agir como uma chaperona farmacológica melhorando a função da proteína mutante (maior estabilidade). E, pelo fato de atuar como co-fator de outras hidroxilases (como TIROSINA-OH e TRIPTOFANO-OH, por exemplo), melhora a produção de neurotransmissores e aminas cerebrais, minimizando e/ou suprimindo o risco de efeitos neurocognitivos deletérios nos pacientes⁶.⁽⁷⁾ Em 2007 foi aprovada pelo FDA⁷ (em 2009 pela União Européia⁶) a utilização do dicloridato de sapropterina – forma sintética do cofator BH₄. Este é inegavelmente o tratamento de escolha para o grupo dos pacientes HPA com deficiência das pterinas. Porém, conforme descrito aqui

anteriormente, os pacientes fenilcetonúricos com atividade enzimática residual respondem ao medicamento através da ativação no metabolismo da FAL e Tirosina. E, embora se diga que não existe um grande número de pacientes em uso do medicamento (que possam atestar evidência clínica), em duas grandes publicações recentes, Recomendações para Fenilcetonúria para os Estados Unidos (EUA/2014)⁷ e para os países da União Européia (UE/2017)⁶, existe a afirmação de que pelo menos o Teste de Responsividade à Sapropterina deve ser oferecido a todos os pacientes portadores da doença. Ambas recomendações foram construídas a partir da discussão de especialistas reconhecidos internacionalmente na área e de extensa pesquisa bibliográfica (com avaliação crítica e com classificação de evidências importantes) no uso de todas as recomendações.⁽⁸⁾ Em relação ao Teste de Responsividade à Sapropterina, nem todos os pacientes são responsivos (variação de 25-50%⁷, conforme os diferentes estudos e alterando conforme o tempo de duração do Teste). O grau de responsividade será caracterizado pela extensão da melhoria no controle bioquímico. Havendo melhor controle bioquímico, o paciente tem chance de elevar o seu consumo diário de proteínas, aprimorar sua adesão ao tratamento rígido e evitar o aparecimento de sequelas neuro-cognitivas. Conforme também descrito no Relatório da Conitec (pág 13) apenas dois estudos brasileiros foram publicados, com uma taxa média de responsividade em torno de 30%. É importante salientar, que os estudos brasileiros realizaram Teste com duração de 72h, conforme modelo preconizado pela Recomendação Européia. Portanto, no Relatório CONITEC (pág 42) onde foi realizado o cálculo do impacto financeiro para o Teste, deve ser feito novo cálculo, considerando apenas 72h (e não de sobrecarga de 15 dias, conforme descreve o Relatório). Também é passível de correção o cálculo de impacto orçamentário comparativo entre o uso terapêutico das Fórmulas de Aminoácidos e da Sapropterina (Tabela 7 – pág 41), considerando-se que ao estimar a população elegível ao tratamento com Sapropterina será em torno de 30% da população total de pacientes considerados (somente os responsivos ao Teste de Sapropterina). Desta forma, o novo custo calculado para o uso de Sapropterina será em torno de 70% inferior aos valores calculados e apresentados no presente Relatório.⁽⁹⁾ Finalmente, o relatório CONITEC afirma que em relação à qualidade de vida (pág 25) somente um estudo aberto, não controlado, avaliou esse desfecho, e que resultados deste estudo são inconclusivos e pouco confiáveis, e mais estudos são necessários para avaliar o impacto do uso de BH4 na qualidade de vida dos pacientes com FNC responsivos ao mesmo. Na publicação da Recomendação Européia para Fenilcetonúria (2017)⁶ afirma-se que existem muito poucos estudos publicados sobre o tema FNC e qualidade de vida (citam apenas 8 estudos, com resultados de boa qualidade de vida). Mas na publicação da Recomendação, os autores do grupo europeu relatam que este resultado favorável contrasta com a visão de pacientes e profissionais que experimentam ou observam o estresse associado à carga da dieta imposta na doença; além disso, os resultados normais relatados podem ser devido ao uso de questionários genéricos ou questionários direcionados aos doentes crônicos, mas não abordam os problemas específicos vivenciados pelos pacientes com FNC. Recentemente¹⁷, publicou-se a aplicação de um questionário específico para a doença e este demonstrou vários impactos negativos da FNC na vida do paciente encontrados em todas as faixas etárias, em particular seu impacto emocional e dificuldades de seu manejo (ansiedade sobre os níveis de FAL no sangue, culpa relacionada à baixa adesão às restrições dietéticas ou ingestão inadequada das FA). Neste ano de 2018, foi publicado um estudo¹⁸ com 105 pacientes de dois diferentes estados brasileiros, e

escores mais baixos foram obtidos para quase todas as escalas genéricas de auto-relatos e relatos de pais-familiares de crianças e adolescentes com FNC quando comparados a uma amostra pareada de escolares saudáveis – dado conflitante com os achados da maioria dos estudos realizados em países de alta renda que demonstraram que a qualidade de vida de pacientes fenilcetonúricos é semelhante à da população geral. Os autores do estudo brasileiro afirmam que talvez seus resultados piores comparados com os demais estudos possam ser justificados pela ausência de acesso ao tratamento farmacológico com Sapropterina, que ocasiona aumento da tolerância à FAL e redução da necessidade de fórmulas metabólicas. Como uma sociedade, nós valorizamos a importância do diagnóstico precoce das doenças metabólicas hereditárias através dos Programas de Triagem Neonatal. Esta clareza é baseada na evidência inequívoca de que o início precoce de terapias eficazes oferece às crianças condições metabólicas equilibradas logo no início da vida, garantindo uma evolução livre de complicações das doenças. Porém, num grupo de pacientes como os da Fenilcetonúria onde, somente a dieta/complementos oferecidos não garante a normalidade dos pacientes por toda a vida, outras alternativas terapêuticas devem ser oferecidas. Portanto, baseada em vários pontos levantados no documento aqui firmado, e diante de minha experiência médica profissional de quem trabalha com Triagem Neonatal e Fenilcetonúria há três décadas, encaminho minha resposta à Consulta Pública nº 43/2018 e expresse minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE com o Relatório da CONITEC sobre a deliberação à inclusão do medicamento Dicloridato de Sapropterina como uma nova modalidade de tratamento aos pacientes brasileiros. Acredito que o medicamento deva ser incorporado para todos os portadores das HPA com deficiência das pterinas e, secundariamente, para os pacientes com outras formas de HPA que tenham sido submetidos ao Teste de Responsividade à Sapropterina e que apresentem melhora bioquímica comprovada (conforme parâmetros definidos de medicina baseada em evidências). Documento Elaborado por Paula Regla Vargas Médica Endócrino Pediatra CREMERS 14.695 Coordenadora do SRTN-RS/PNTN-MSE em resposta à Consulta Pública nº 43 / 2018 CONITEC Setembro 2018 CONSULTA PÚBLICA SOBRE A INCLUSÃO DO MEDICAMENTO SAPROPTERINA No Brasil em 2001 iniciou-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN/MS)^{1,2}, e desde então, mais de 2.000 pacientes portadores desta doença puderam ser diagnosticados e tratados em serviços de referência (SRTN) em cada estado brasileiro. O PCDT da Fenilcetonúria publicado pelo Ministério da Saúde originalmente em 2002³ (re-publicado em 2013⁴) define que o suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é a dieta restrita em alimentos que contenham FAL combinada com um composto protéico isento de FAL (as chamadas Fórmulas de Aminoácidos para Fenilcetonúria - FA). Desta forma, a maioria dos pacientes diagnosticados em nosso país, recebe como tratamento: dieta restrita associada com a utilização diária de FA. Com o tratamento da Fenilcetonúria (FNC) danos neurológicos severos são prevenidos no entanto, déficits no funcionamento cognitivo em pacientes com FNC ainda são observados. Na infância, déficits são observados principalmente em funções executivas (EF) como na memória operacional e raciocínio / planejamento, atenção, e velocidade de processamento^{5,6}. Em adultos, déficits semelhantes vem sendo relatados. Nos pacientes onde há um relaxamento da dieta (falta de adesão integral às recomendações terapêuticas) com o avançar da idade podem surgir efeitos adversos neuro-cognitivos e psiquiátricos como alterações nas funções executivas, ansiedade, depressão e fobias. Assim, é consenso entre os colegas especialistas da Europa⁶ e América do

Norte7 (em recomendações publicadas nos últimos anos) que o paciente mantenha o tratamento por toda sua vida - com as adequações individuais realizadas, respeitando o amplo espectro da deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase (FAL-OH) e as diferentes condições de vida de cada um. O manejo terapêutico global da FNC é complexo, não só requerendo aderência à dieta restrita e à proteína livre das FA, mas também exigindo coleta regular de amostras de sangue, registro da ingestão de alimentos e visitas rotineiras ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de seu Estado. A adesão à dieta e à FA são considerados elementos cruciais durante os primeiros anos de vida, e diferentes autores demonstraram que os resultados cognitivos estão intimamente relacionados ao controle dos níveis de fenilalanina (FAL) no sangue nesse período de vida e deve ser mantida até a idade adulta para proteger da disfunção neuropsicológica8,9. Além disso, a dieta restrita de baixa proteína impõe uma grande carga socio-psicológica aos pacientes e suas famílias6 e tem sido também associada à não adesão dietética, especialmente em adolescentes e adultos jovens10. Inúmeros centros de tratamento de FNC relataram grande perda de acompanhamento e diminuição da adesão às recomendações dietéticas quando os pacientes envelhecem11. A má adesão aumenta proporcionalmente com o avançar da idade dos pacientes - nos EUA muitos pacientes adultos encontram-se sem tratamento ou acompanhamento; contrariamente, alguns grupos europeus demonstram que 45% dos pacientes maiores de 16 anos tem níveis de FAL sanguíneas dentro dos valores desejados de controle metabólico12. A CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da Sapropterina para Fenilcetonúria (FCN), e baseado em alguns argumentos apresentados em seu Relatório de Recomendação, venho através deste documento expressar minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE de sua deliberação, baseada em alguns argumentos que descrevo abaixo.

(1) Devemos assinalar que, todas as crianças com TN com FAL elevada deveriam ser avaliadas quanto ao metabolismo das pterinas/BH4 (co-fatores da função adequada da enzima deficitária FAL-OH) - quantificadas no sangue e urina. Alguns destes pacientes podem ser portadores da forma rara da doença, referida como FNC atípica ou HFA não-fenilcetonúrica (CID 10 - E70.1). Vale lembrar que alguns outros defeitos no metabolismo da BH4 não ocasionam elevação da FAL e assim não são diagnosticados através da TN – estes pacientes acabam recebendo diagnóstico clínico e tardio, chegando aos centros de tratamento somente através das graves seqüelas neurológicas que promovem. Sabe-se que o grupo dos pacientes com defeitos das pterinas/BH4 é pequeno (1-3% das HPA), mas diante da gravidade das lesões neurológicas que impõem e da não responsividade ao tratamento habitualmente utilizado para o grupo das HPA, este diagnóstico deveria ser promovido na triagem neonatal7, incluindo nosso país. Finalmente, o tratamento para esta forma da doença é a utilização farmacológica de BH4 – no caso, o medicamento Sapropterina13. Assim, a decisão inicial deveria ser de um parecer positivo da CONITEC para incorporação do medicamento em pacientes portadores da FNC Atípica (Deficiência de Biopterina).

(2) Conforme descrito no Relatório CONITEC (pág 9) – dados do Ministério da Saúde (MS) apontam que em 2005 a frequência da doença é de um paciente em cada 25.326 recém-nascidos brasileiros. Em levantamento realizado no IBGE no ano de 2016, conforme dados de Estatísticas de Registro Civil, tivemos um total de 2 milhões e oitocentos e três mil (2.803.080) recém-nascidos no Brasil, levando a um número presumido de diagnóstico da FNC em torno de 110 pacientes novos somente no ano de 2016. Se multiplicarmos este valor pelos 17 anos de existência do PNTN, deveríamos ter

neste período o registro de 1.870 novos casos nos SRTNs. Somado à este valor, acrescentam-se os pacientes diagnosticados previamente à implantação do PNTN/MS, o que permite afirmar que um número em torno de 2.500 a 3.000 pacientes portadores de FNC em nosso país. Pensando no conceito de doença rara, salienta-se que a FNC é uma doença com um grupo bastante expressivo de pacientes em nosso país. Este grupo de pacientes merece o tratamento integral de sua doença, garantindo a prevenção completa dos danos neurológicos que possam ocorrer se o sucesso terapêutico não é atingido.⁽³⁾ Também descrito neste relatório CONITEC (pág 10), a inúmera quantidade de efeitos deléteiros ocasionadas pela FAL elevada em pacientes adultos e gestantes com controle inadequado da doença ou devido ao abandono do tratamento da mesma. Muitos autores foram citados demonstrando que as manifestações clínicas ocorrem de forma diretamente proporcional às elevações da FAL plasmática. Muitas vezes fica difícil avaliar os pacientes adultos precocemente diagnosticados porque as dificuldades globais do tratamento dietético restrito lhes fez abandonar total/parcialmente o tratamento e o seguimento, e também por que o conceito de “dieta para toda a vida” é um conselho relativamente recente (à partir da década de 90)¹⁰. Em nosso país, temos poucos estudos publicados sobre o tema, mas podemos afirmar que a taxa de adesão ao tratamento também não é satisfatória e reduz com o avançar da idade dos pacientes. Portanto, qualquer modalidade terapêutica a ser incluída no tratamento (e o Relatório CONITEC sobre a Sapropterina aponta a melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos com o uso deste fármaco), deve ser implementada.⁽⁴⁾ Ainda sobre os efeitos dos níveis elevados de FAL nas gestantes, podemos ler no Relatório CONITEC (pág 10) que a FAL elevada é considerada um agente teratogênico, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas, como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais (embriopatia por PKU materna), gerando indivíduos que podem não apresentar respostas de melhora mesmo com a instituição precoce e adequada do tratamento da FNC. Na FNC Materna, a deficiência intelectual é o achado mais consistente de todos, ocorrendo em mais de 90% das crianças que nascem de mulheres que não apresentam bom controle da FAL na gestação - existe uma correlação linear entre os níveis de FAL e a piora da deficiência mental nos filhos¹². Para a prevenção da Síndrome da FNC Materna, não somente os níveis de FAL sanguíneos devem ser idealmente controlados desde o período pré-conceptivo e durante toda a gestação, como os níveis de controle de FAL devem ser bastante restritos, em média 60% abaixo dos níveis preconizados para o bom controle de pacientes fenilcetonúricos adultos⁷. Considerando que para o MS¹⁴ a idade reprodutiva considerada para a mulher brasileira fica na faixa etária entre 10 e 49 anos, e considerando o número da estimativa da quantidade pacientes com FNC apresentado no Relatório CONITEC (Tabela 5 pág 40) à partir da faixa etária de 10 anos, será de 1.232 pacientes considerado o total de 2.090 pacientes projetados para o ano de 2019 (em torno de 59% do total). Portanto, diante destes números, a Síndrome da Fenilcetonúria Materna é um quesito de Saúde Pública muito importante a considerar na evolução da história da FNC do Brasil ao avaliar os dados apontados pelo PNTN/MS. O relato da segurança do uso da Sapropterina na gestação, e a demonstração através de diferentes autores da sua eficácia em redução dos níveis de FAL sanguínea (com melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos sob o uso deste fármaco) – dados apontados no Relatório CONITEC sobre a Sapropterina – reforçam o desejo de que a mesma deve ser incluída para promover Teste de Responsividade em meninas Fenilcetonúricas em fase pré-concepcional.⁽⁵⁾ Como descrito no Relatório da

CONITEC, em estudos de Kure¹⁵ e Blau¹⁶, já no final da década de 90, demonstrou-se que, mesmo que sem que haja a deficiência de BH4, alguns pacientes HPA com atividade enzimática residual respondem ao medicamento Sapropterina (ativação no metabolismo da FAL e Tirosina). E, uma minoria de pacientes com FNC Clássica (atividade enzimática quase nula), também pode se beneficiar do tratamento com BH4.

(6) Ainda não temos o mecanismo fisiopatológico claro da neurotoxicidade da FNC. Duas teorias sobre o mecanismo de ação neurotóxica da hiperfenilalaninemia foram desenvolvidas¹¹. A primeira sugere que, porque a FAL concorre com outros Aminoácidos Neutros de Cadeia Longa (LNAA: por exemplo, Triptofano e Tirosina) para o transporte através da barreira hematoencefálica, os altos níveis de FAL saturam seus transportadores. Como resultado, os pacientes fenilcetonúricos apresentam reduzidas concentrações dos LNAA e dos neurotransmissores resultantes (serotonina, noradrenalina e dopamina), conhecidos por estar envolvidos no funcionamento cognitivo. Na segunda teoria, diz-se que níveis cerebrais elevados de FAL causam neurotoxicidade direta, interferindo com a síntese de proteína cerebral, aumento do turnover da mielina e também inibindo a síntese de neurotransmissores. Os diferentes artigos que referem as vantagens do uso da Sapropterina (além do fato de melhorar a tolerância à FAL, e assim tornar a dieta menos rígida) mostram a melhora neurocognitiva dos pacientes que fazem uso do medicamento⁵. O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está claro, mas a sapropterina parece agir como uma chaperona farmacológica melhorando a função da proteína mutante (maior estabilidade). E, pelo fato de atuar como co-fator de outras hidroxilases (como TIROSINA-OH e TRIPTOFANO-OH, por exemplo), melhora a produção de neurotransmissores e aminas cerebrais, minimizando e/ou suprimindo o risco de efeitos neurocognitivos deletérios nos pacientes⁶.(7) Em 2007 foi aprovada pelo FDA⁷ (em 2009 pela União Européia⁶) a utilização do dicloridato de sapropterina – forma sintética do cofator BH4. Este é inegavelmente o tratamento de escolha para o grupo dos pacientes HPA com deficiência das pterinas. Porém, conforme descrito aqui anteriormente, os pacientes fenilcetonúricos com atividade enzimática residual respondem ao medicamento através da ativação no metabolismo da FAL e Tirosina. E, embora se diga que não existe um grande número de pacientes em uso do medicamento (que possam atestar evidência clínica), em duas grandes publicações recentes, Recomendações para Fenilcetonúria para os Estados Unidos (EUA/2014)⁷ e para os países da União Européia (UE/2017)⁶, existe a afirmação de que pelo menos o Teste de Responsividade à Sapropterina deve ser oferecido a todos os pacientes portadores da doença. Ambas recomendações foram construídas a partir da discussão de especialistas reconhecidos internacionalmente na área e de extensa pesquisa bibliográfica (com avaliação crítica e com classificação de evidências importantes) no uso de todas as recomendações.⁽⁸⁾ Em relação ao Teste de Responsividade à Sapropterina, nem todos os pacientes são responsivos (variação de 25-50%⁷, conforme os diferentes estudos e alterando conforme o tempo de duração do Teste). O grau de responsividade será caracterizado pela extensão da melhoria no controle bioquímico. Havendo melhor controle bioquímico, o paciente tem chance de elevar o seu consumo diário de proteínas, aprimorar sua adesão ao tratamento rígido e evitar o aparecimento de sequelas neuro-cognitivas. Conforme também descrito no Relatório da Conitec (pág 13) apenas dois estudos brasileiros foram publicados, com uma taxa média de responsividade em torno de 30%. É importante salientar, que os estudos brasileiros realizaram Teste com duração de 72h, conforme modelo preconizado pela Recomendação

Européia. Portanto, no Relatório CONITEC (pág 42) onde foi realizado o cálculo do impacto financeiro para o Teste, deve ser feito novo cálculo, considerando apenas 72h (e não de sobrecarga de 15 dias, conforme descreve o Relatório). Também é passível de correção o cálculo de impacto orçamentário comparativo entre o uso terapêutico das Fórmulas de Aminoácidos e da Sapropterina (Tabela 7 – pág 41), considerando-se que ao estimar a população elegível ao tratamento com Sapropterina será em torno de 30% da população total de pacientes considerados (somente os responsivos ao Teste de Sapropterina). Desta forma, o novo custo calculado para o uso de Sapropterina será em torno de 70% inferior aos valores calculados e apresentados no presente Relatório.⁽⁹⁾ Finalmente, o relatório CONITEC afirma que em relação à qualidade de vida (pág 25) somente um estudo aberto, não controlado, avaliou esse desfecho, e que resultados deste estudo são inconclusivos e pouco confiáveis, e mais estudos são necessários para avaliar o impacto do uso de BH4 na qualidade de vida dos pacientes com FNC responsivos ao mesmo. Na publicação da Recomendação Européia para Fenilcetonúria (2017)⁶ afirma-se que existem muito poucos estudos publicados sobre o tema FNC e qualidade de vida (citam apenas 8 estudos, com resultados de boa qualidade de vida). Mas na publicação da Recomendação, os autores do grupo europeu relatam que este resultado favorável contrasta com a visão de pacientes e profissionais que experimentam ou observam o estresse associado à carga da dieta imposta na doença; além disso, os resultados normais relatados podem ser devido ao uso de questionários genéricos ou questionários direcionados aos doentes crônicos, mas não abordam os problemas específicos vivenciados pelos pacientes com FNC. Recentemente¹⁷, publicou-se a aplicação de um questionário específico para a doença e este demonstrou vários impactos negativos da FNC na vida do paciente encontrados em todas as faixas etárias, em particular seu impacto emocional e dificuldades de seu manejo (ansiedade sobre os níveis de FAL no sangue, culpa relacionada à baixa adesão às restrições dietéticas ou ingestão inadequada das FA). Neste ano de 2018, foi publicado um estudo¹⁸ com 105 pacientes de dois diferentes estados brasileiros, e escores mais baixos foram obtidos para quase todas as escalas genéricas de auto-relatos e relatos de pais-familiares de crianças e adolescentes com FNC quando comparados a uma amostra pareada de escolares saudáveis – dado conflitante com os achados da maioria dos estudos realizados em países de alta renda que demonstraram que a qualidade de vida de pacientes fenilcetonúricos é semelhante à da população geral. Os autores do estudo brasileiro afirmam que talvez seus resultados piores comparados com os demais estudos possam ser justificados pela ausência de acesso ao tratamento farmacológico com Sapropterina, que ocasiona aumento da tolerância à FAL e redução da necessidade de fórmulas metabólicas. Como uma sociedade, nós valorizamos a importância do diagnóstico precoce das doenças metabólicas hereditárias através dos Programas de Triagem Neonatal. Esta clareza é baseada na evidência inequívoca de que o início precoce de terapias eficazes oferece às crianças condições metabólicas equilibradas logo no início da vida, garantindo uma evolução livre de complicações das doenças. Porém, num grupo de pacientes como os da Fenilcetonúria onde, somente a dieta/complementos oferecidos não garante a normalidade dos pacientes por toda a vida, outras alternativas terapêuticas devem ser oferecidas. Portanto, baseada em vários pontos levantados no documento aqui firmado, e diante de minha experiência médica profissional de quem trabalha com Triagem Neonatal e Fenilcetonúria há três décadas, encaminho minha resposta à Consulta Pública nº 43/2018 e expresse minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE com o Relatório da CONITEC sobre a

deliberação à inclusão do medicamento Dicloridato de Sapropterina como uma nova modalidade de tratamento aos pacientes brasileiros. Acredito que o medicamento deva ser incorporado para todos os portadores das HPA com deficiência das pterinas e, secundariamente, para os pacientes com outras formas de HPA que tenham sido submetidos ao Teste de Responsividade à Sapropterina e que apresentem melhora bioquímica comprovada (conforme parâmetros definidos de medicina baseada em evidências). Documento Elaborado por Paula Regla Vargas Médica Endocrino Pediatra CREMERS 14.695 Coordenadora do SRTN-RS/PNTN-MSEm resposta à Consulta Pública nº 43 / 2018 CONITEC Setembro 2018 Bibliografia Referendada: 1. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 822. Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Diário Oficial da União 2001 (07/6/2001) 2. Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. J Inher Metab Dis. 2007; 30:615. 3. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 847. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Diário Oficial da União 2002 (31/10/2002) 4. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 1307. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Diário Oficial da União 2013 (22/11/2013) 5. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. Mol Genet Metab. 2010; 99(Suppl 1):S22–326. 6. Wegberg, AMJ; MacDonald, A; Ahring, K; Bélanger-Quintana, A; Blau, N; Bosch, AM; Burlina, A; Campistol, J; Feillet, F; Giżewska, M; Huijbregts, SC; Kearney, S; Leuzzi, V; Maillot, F; Muntau, AC; Rijn, M; Trefz, F; Walter, JH; Spronsen, FJ The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017; 12(162): 3-567. 7. Cockley, J; Andersson, HC; Antshel, KM; Braverman, NE; Burton, BK; Frazier, DM; Mitchell, J; Smith, WE; Thompson, BH; Berry, AS. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline - For the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. Genetics in Medicine 2014; 16(2):188–200 8. MacDonald A, Van Rijn M, Gokmen-Ozel H, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. J Inher Metab Dis. 2010; 33:665–70. 9. Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2011; 104(Suppl):9–25. 10. National Institutes of Health. Phenylketonuria (PKU): Screening and management. NIH consensus statement (2000) – Pediatrics 2001 – 108: 972-982 11. Hofman, DL; Champ, CL; Lawton, CL; Henderson, M; Dye, L. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:15012. 12. Feillet, F; Spronsen, FJ; Macdonald, A; Trefz, Fk; Demirkol, M; Giovannini, M; Bélanger-Quintana, A; Blau, N - Challenges and Pitfalls in the Management of Phenylketonuria – Pediatrics, 2010 13. Bonzone A, Ferraris S, Baglieri S, Spada M. Treatment of tetrahydrobiopterin deficiencies. In: Blau N, ed. PKU and BH4 Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. Heilbronn, Germany: SPS Verlagsgesellschaft; 2006:612-3714. 14. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: princípios e diretrizes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015 15. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Pediatr. 1999; 135(3):375–378 16. Trefz FK, Aulela-Scholz C, Blau N. Successful treatment of phenylketonuria with tetrahydrobiopterin. Eur J Pediatr. 2001; 160(5):315-17. 17. Bosch AM, Burlina

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, 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. 2015;10(1):8018. Vieira-Neto, E; Maia-Filho, HS; Monteiro, CB; Carvalho, LM; Tonon, T; Vanz, AP; Schwartz, IVD; Ribeiro, MG. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. Braz J Med Biol Res. 2018; 51(2)</p>	
		<p>2ª - Sim, CONSULTA PÚBLICA SOBRE A INCLUSÃO DO MEDICAMENTO SAPROPTERINA No Brasil em 2001 iniciou-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN/MS)1,2, e desde então, mais de 2.000 pacientes portadores desta doença puderam ser diagnosticados e tratados em serviços de referência (SRTN) em cada estado brasileiro. O PCDT da Fenilcetonúria publicado pelo Ministério da Saúde originalmente em 20023 (republicado em 20134) define que o suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é a dieta restrita em alimentos que contenham FAL combinada com um composto protéico isento de FAL (as chamadas Fórmulas de Aminoácidos para Fenilcetonúria - FA). Desta forma, a maioria dos pacientes diagnosticados em nosso país, recebe como tratamento: dieta restrita associada com a utilização diária de FA. Com o tratamento da Fenilcetonúria (FNC) danos neurológicos severos são prevenidos no entanto, déficits no funcionamento cognitivo em pacientes com FNC ainda são observados. Na infância, déficits são observados principalmente em funções executivas (EF) como na memória operacional e raciocínio / planejamento, atenção, e velocidade de processamento5,6. Em adultos, déficits semelhantes vem sendo relatados. Nos pacientes onde há um relaxamento da dieta (falta de adesão integral às recomendações terapêuticas) com o avançar da idade podem surgir efeitos adversos neuro-cognitivos e psiquiátricos como alterações nas funções executivas, ansiedade, depressão e fobias. Assim, é consenso entre os colegas especialistas da Europa6 e América do Norte7 (em recomendações publicadas nos últimos anos) que o paciente mantenha o tratamento por toda sua vida - com as adequações individuais realizadas, respeitando o amplo espectro da deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase (FAL-OH) e as diferentes condições de vida de cada um. O manejo terapêutico global da FNC é complexo, não só requerendo aderência à dieta restrita e à proteína livre das FA, mas também exigindo coleta regular de amostras de sangue, registro da ingestão de alimentos e visitas rotineiras ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de seu Estado. A adesão à dieta e à FA são considerados elementos cruciais durante os primeiros anos de vida, e diferentes autores demonstraram que os resultados cognitivos estão intimamente relacionados ao controle dos níveis de fenilalanina (FAL) no sangue nesse período de vida e deve ser mantida até a idade adulta para proteger da disfunção neuropsicológica8,9. Além disso, a dieta restrita de baixa proteína impõe uma grande carga socio-psicológica aos pacientes e suas famílias6 e tem sido também associada à não adesão dietética, especialmente em adolescentes e adultos jovens10. Inúmeros centros de tratamento de FNC relataram grande perda de acompanhamento e diminuição da adesão às recomendações dietéticas quando os pacientes envelhecem11. A má adesão aumenta proporcionalmente com o avançar da idade dos pacientes - nos EUA muitos pacientes adultos encontram-se sem tratamento ou acompanhamento; contrariamente, alguns grupos europeus demonstram que 45% dos pacientes maiores de 16 anos tem níveis de FAL sanguíneas dentro dos valores desejados de controle metabólico12. A CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da Sapropterina para</p>	<p>Clique aqui</p>

Fenilcetonúria (FCN), e baseado em alguns argumentos apresentados em seu Relatório de Recomendação, venho através deste documento expressar minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE de sua deliberação, baseada em alguns argumentos que descrevo abaixo. (1) Devemos assinalar que, todas as crianças com TN com FAL elevada deveriam ser avaliadas quanto ao metabolismo das pterinas/BH4 (co-fatores da função adequada da enzima deficitária FAL-OH) - quantificadas no sangue e urina. Alguns destes pacientes podem ser portadores da forma rara da doença, referida como FNC atípica ou HFA não-fenilcetonúrica (CID 10 - E70.1). Vale lembrar que alguns outros defeitos no metabolismo da BH4 não ocasionam elevação da FAL e assim não são diagnosticados através da TN – estes pacientes acabam recebendo diagnóstico clínico e tardio, chegando aos centros de tratamento somente através das graves seqüelas neurológicas que promovem. Sabe-se que o grupo dos pacientes com defeitos das pterinas/BH4 é pequeno (1-3% das HPA), mas diante da gravidade das lesões neurológicas que impõem e da não responsividade ao tratamento habitualmente utilizado para o grupo das HPA, este diagnóstico deveria ser promovido na triagem neonatal, incluindo nosso país. Finalmente, o tratamento para esta forma da doença é a utilização farmacológica de BH4 – no caso, o medicamento Sapropterina. Assim, a decisão inicial deveria ser de um parecer positivo da CONITEC para incorporação do medicamento em pacientes portadores da FNC Atípica (Deficiência de Biopterina). (2) Conforme descrito no Relatório CONITEC (pág 9) – dados do Ministério da Saúde (MS) apontam que em 2005 a frequência da doença é de um paciente em cada 25.326 recém-nascidos brasileiros. Em levantamento realizado no IBGE no ano de 2016, conforme dados de Estatísticas de Registro Civil, tivemos um total de 2 milhões e oitocentos e três mil (2.803.080) recém-nascidos no Brasil, levando a um número presumido de diagnóstico da FNC em torno de 110 pacientes novos somente no ano de 2016. Se multiplicarmos este valor pelos 17 anos de existência do PNTN, deveríamos ter neste período o registro de 1.870 novos casos nos SRTNs. Somado à este valor, acrescentam-se os pacientes diagnosticados previamente à implantação do PNTN/MS, o que permite afirmar que um número em torno de 2.500 a 3.000 pacientes portadores de FNC em nosso país. Pensando no conceito de doença rara, salienta-se que a FNC é uma doença com um grupo bastante expressivo de pacientes em nosso país. Este grupo de pacientes merece o tratamento integral de sua doença, garantindo a prevenção completa dos danos neurológicos que possam ocorrer se o sucesso terapêutico não é atingido. (3) Também descrito neste relatório CONITEC (pág 10), a inúmera quantidade de efeitos deléteiros ocasionadas pela FAL elevada em pacientes adultos e gestantes com controle inadequado da doença ou devido ao abandono do tratamento da mesma. Muitos autores foram citados demonstrando que as manifestações clínicas ocorrem de forma diretamente proporcional às elevações da FAL plasmática. Muitas vezes fica difícil avaliar os pacientes adultos precocemente diagnosticados porque as dificuldades globais do tratamento dietético restrito lhes fez abandonar total/parcialmente o tratamento e o seguimento, e também por que o conceito de “dieta para toda a vida” é um conselho relativamente recente (à partir da década de 90). Em nosso país, temos poucos estudos publicados sobre o tema, mas podemos afirmar que a taxa de adesão ao tratamento também não é satisfatória e reduz com o avançar da idade dos pacientes. Portanto, qualquer modalidade terapêutica a ser incluída no tratamento (e o Relatório CONITEC sobre a Sapropterina aponta a melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos com o uso deste fármaco), deve ser implementada. (4) Ainda sobre os efeitos dos

níveis elevados de FAL nas gestantes, podemos ler no Relatório CONITEC (pág 10) que a FAL elevada é considerada um agente teratogênico, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas, como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais (embriopatia por PKU materna), gerando indivíduos que podem não apresentar respostas de melhora mesmo com a instituição precoce e adequada do tratamento da FNC. Na FNC Materna, a deficiência intelectual é o achado mais consistente de todos, ocorrendo em mais de 90% das crianças que nascem de mulheres que não apresentam bom controle da FAL na gestação - existe uma correlação linear entre os níveis de FAL e a piora da deficiência mental nos filhos¹². Para a prevenção da Síndrome da FNC Materna, não somente os níveis de FAL sanguíneos devem ser idealmente controlados desde o período pré-conceptivo e durante toda a gestação, como os níveis de controle de FAL devem ser bastante restritos, em média 60% abaixo dos níveis preconizados para o bom controle de pacientes fenilcetonúricos adultos⁷. Considerando que para o MS¹⁴ a idade reprodutiva considerada para a mulher brasileira fica na faixa etária entre 10 e 49 anos, e considerando o número da estimativa da quantidade pacientes com FNC apresentado no Relatório CONITEC (Tabela 5 pág 40) à partir da faixa etária de 10 anos, será de 1.232 pacientes considerado o total de 2.090 pacientes projetados para o ano de 2019 (em torno de 59% do total). Portanto, diante destes números, a Síndrome da Fenilcetonúria Materna é um quesito de Saúde Pública muito importante a considerar na evolução da história da FNC do Brasil ao avaliar os dados apontados pelo PNTN/MS. O relato da segurança do uso da Sapropterina na gestação, e a demonstração através de diferentes autores da sua eficácia em redução dos níveis de FAL sanguínea (com melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos sob o uso deste fármaco) – dados apontados no Relatório CONITEC sobre a Sapropterina – reforçam o desejo de que a mesma deve ser incluída para promover Teste de Responsividade em meninas Fenilcetonúricas em fase pré-concepcional.⁽⁵⁾ Como descrito no Relatório da CONITEC, em estudos de Kure¹⁵ e Blau¹⁶, já no final da década de 90, demonstrou-se que, mesmo que sem que haja a deficiência de BH₄, alguns pacientes HPA com atividade enzimática residual respondem ao medicamento Sapropterina (ativação no metabolismo da FAL e Tirosina). E, uma minoria de pacientes com FNC Clássica (atividade enzimática quase nula), também pode se beneficiar do tratamento com BH₄.⁽⁶⁾ Ainda não temos o mecanismo fisiopatológico claro da neurotoxicidade da FNC. Duas teorias sobre o mecanismo de ação neurotóxica da hiperfenilalaninemia foram desenvolvidas¹¹. A primeira sugere que, porque a FAL concorre com outros Aminoácidos Neutros de Cadeia Longa (LNAA: por exemplo, Triptofano e Tirosina) para o transporte através da barreira hematoencefálica, os altos níveis de FAL saturam seus transportadores. Como resultado, os pacientes fenilcetonúricos apresentam reduzidas concentrações dos LNAA e dos neurotransmissores resultantes (serotonina, noradrenalina e dopamina), conhecidos por estar envolvidos no funcionamento cognitivo. Na segunda teoria, diz-se que níveis cerebrais elevados de FAL causam neurotoxicidade direta, interferindo com a síntese de proteína cerebral, aumento do turnover da mielina e também inibindo a síntese de neurotransmissores. Os diferentes artigos que referem as vantagens do uso da Sapropterina (além do fato de melhorar a tolerância à FAL, e assim tornar a dieta menos rígida) mostram a melhora neurocognitiva dos pacientes que fazem uso do medicamento⁵. O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está claro, mas a sapropterina parece agir como uma chaperona farmacológica melhorando a função da proteína mutante (maior estabilidade). E, pelo fato de atuar como co-fator de outras

hidroxilases (como TIROSINA-OH e TRIPTOFANO-OH, por exemplo), melhora a produção de neurotransmissores e aminas cerebrais, minimizando e/ou suprimindo o risco de efeitos neurocognitivos deletérios nos pacientes.⁶(7) Em 2007 foi aprovada pelo FDA⁷ (em 2009 pela União Europeia⁶) a utilização do dicloridato de sapropterina – forma sintética do cofator BH4. Este é inegavelmente o tratamento de escolha para o grupo dos pacientes HPA com deficiência das pterinas. Porém, conforme descrito aqui anteriormente, os pacientes fenilcetonúricos com atividade enzimática residual respondem ao medicamento através da ativação no metabolismo da FAL e Tirosina. E, embora se diga que não existe um grande número de pacientes em uso do medicamento (que possam atestar evidência clínica), em duas grandes publicações recentes, Recomendações para Fenilcetonúria para os Estados Unidos (EUA/2014)⁷ e para os países da União Europeia (UE/2017)⁶, existe a afirmação de que pelo menos o Teste de Responsividade à Sapropterina deve ser oferecido a todos os pacientes portadores da doença. Ambas recomendações foram construídas a partir da discussão de especialistas reconhecidos internacionalmente na área e de extensa pesquisa bibliográfica (com avaliação crítica e com classificação de evidências importantes) no uso de todas as recomendações.⁸ Em relação ao Teste de Responsividade à Sapropterina, nem todos os pacientes são responsivos (variação de 25-50%⁷, conforme os diferentes estudos e alterando conforme o tempo de duração do Teste). O grau de responsividade será caracterizado pela extensão da melhoria no controle bioquímico. Havendo melhor controle bioquímico, o paciente tem chance de elevar o seu consumo diário de proteínas, aprimorar sua adesão ao tratamento rígido e evitar o aparecimento de sequelas neuro-cognitivas. Conforme também descrito no Relatório da Conitec (pág 13) apenas dois estudos brasileiros foram publicados, com uma taxa média de responsividade em torno de 30%. É importante salientar, que os estudos brasileiros realizaram Teste com duração de 72h, conforme modelo preconizado pela Recomendação Europeia. Portanto, no Relatório CONITEC (pág 42) onde foi realizado o cálculo do impacto financeiro para o Teste, deve ser feito novo cálculo, considerando apenas 72h (e não de sobrecarga de 15 dias, conforme descreve o Relatório). Também é passível de correção o cálculo de impacto orçamentário comparativo entre o uso terapêutico das Fórmulas de Aminoácidos e da Sapropterina (Tabela 7 – pág 41), considerando-se que ao estimar a população elegível ao tratamento com Sapropterina será em torno de 30% da população total de pacientes considerados (somente os responsivos ao Teste de Sapropterina). Desta forma, o novo custo calculado para o uso de Sapropterina será em torno de 70% inferior aos valores calculados e apresentados no presente Relatório.⁹ Finalmente, o relatório CONITEC afirma que em relação à qualidade de vida (pág 25) somente um estudo aberto, não controlado, avaliou esse desfecho, e que resultados deste estudo são inconclusivos e pouco confiáveis, e mais estudos são necessários para avaliar o impacto do uso de BH4 na qualidade de vida dos pacientes com FNC responsivos ao mesmo. Na publicação da Recomendação Europeia para Fenilcetonúria (2017)⁶ afirma-se que existem muito poucos estudos publicados sobre o tema FNC e qualidade de vida (citam apenas 8 estudos, com resultados de boa qualidade de vida). Mas na publicação da Recomendação, os autores do grupo europeu relatam que este resultado favorável contrasta com a visão de pacientes e profissionais que experimentam ou observam o estresse associado à carga da dieta imposta na doença; além disso, os resultados normais relatados podem ser devido ao uso de questionários genéricos ou questionários direcionados aos doentes crônicos, mas não abordam os problemas específicos vivenciados

pelos pacientes com FNC. Recentemente¹⁷, publicou-se a aplicação de um questionário específico para a doença e este demonstrou vários impactos negativos da FNC na vida do paciente encontrados em todas as faixas etárias, em particular seu impacto emocional e dificuldades de seu manejo (ansiedade sobre os níveis de FAL no sangue, culpa relacionada à baixa adesão às restrições dietéticas ou ingestão inadequada das FA). Neste ano de 2018, foi publicado um estudo¹⁸ com 105 pacientes de dois diferentes estados brasileiros, e escores mais baixos foram obtidos para quase todas as escalas genéricas de auto-relatos e relatos de pais-familiares de crianças e adolescentes com FNC quando comparados a uma amostra pareada de escolares saudáveis – dado conflitante com os achados da maioria dos estudos realizados em países de alta renda que demonstraram que a qualidade de vida de pacientes fenilcetonúricos é semelhante à da população geral. Os autores do estudo brasileiro afirmam que talvez seus resultados piores comparados com os demais estudos possam ser justificados pela ausência de acesso ao tratamento farmacológico com Sapropterina, que ocasiona aumento da tolerância à FAL e redução da necessidade de fórmulas metabólicas. Como uma sociedade, nós valorizamos a importância do diagnóstico precoce das doenças metabólicas hereditárias através dos Programas de Triagem Neonatal. Esta clareza é baseada na evidência inequívoca de que o início precoce de terapias eficazes oferece às crianças condições metabólicas equilibradas logo no início da vida, garantindo uma evolução livre de complicações das doenças. Porém, num grupo de pacientes como os da Fenilcetonúria onde, somente a dieta/complementos oferecidos não garante a normalidade dos pacientes por toda a vida, outras alternativas terapêuticas devem ser oferecidas. Portanto, baseada em vários pontos levantados no documento aqui firmado, e diante de minha experiência médica profissional de quem trabalha com Triagem Neonatal e Fenilcetonúria há três décadas, encaminho minha resposta à Consulta Pública nº 43/2018 e explico minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE com o Relatório da CONITEC sobre a deliberação à inclusão do medicamento Dicloridato de Sapropterina como uma nova modalidade de tratamento aos pacientes brasileiros. Acredito que o medicamento deva ser incorporado para todos os portadores das HPA com deficiência das pterinas e, secundariamente, para os pacientes com outras formas de HPA que tenham sido submetidos ao Teste de Responsividade à Sapropterina e que apresentem melhora bioquímica comprovada (conforme parâmetros definidos de medicina baseada em evidências). Documento Elaborado por Paula Regla Vargas Médica Endócrino Pediatra CREMERS 14.695 Coordenadora do SRTN-RS/PNTN-MSEm resposta à Consulta Pública nº 43 / 2018 CONITEC Setembro 2018 CONSULTA PÚBLICA SOBRE A INCLUSÃO DO MEDICAMENTO SAPROPTERINA No Brasil em 2001 iniciou-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN/MS)^{1,2}, e desde então, mais de 2.000 pacientes portadores desta doença puderam ser diagnosticados e tratados em serviços de referência (SRTN) em cada estado brasileiro. O PCDT da Fenilcetonúria publicado pelo Ministério da Saúde originalmente em 2002³ (re-publicado em 2013⁴) define que o suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é a dieta restrita em alimentos que contenham FAL combinada com um composto protéico isento de FAL (as chamadas Fórmulas de Aminoácidos para Fenilcetonúria - FA). Desta forma, a maioria dos pacientes diagnosticados em nosso país, recebe como tratamento: dieta restrita associada com a utilização diária de FA. Com o tratamento da Fenilcetonúria (FNC) danos neurológicos severos são prevenidos no entanto, déficits no funcionamento cognitivo em pacientes com FNC ainda são observados. Na infância, déficits são observados principalmente

em funções executivas (EF) como na memória operacional e raciocínio / planejamento, atenção, e velocidade de processamento^{5,6}. Em adultos, déficits semelhantes vem sendo relatados. Nos pacientes onde há um relaxamento da dieta (falta de adesão integral às recomendações terapêuticas) com o avançar da idade podem surgir efeitos adversos neuro-cognitivos e psiquiátricos como alterações nas funções executivas, ansiedade, depressão e fobias. Assim, é consenso entre os colegas especialistas da Europa⁶ e América do Norte⁷ (em recomendações publicadas nos últimos anos) que o paciente mantenha o tratamento por toda sua vida - com as adequações individuais realizadas, respeitando o amplo espectro da deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase (FAL-OH) e as diferentes condições de vida de cada um. O manejo terapêutico global da FNC é complexo, não só requerendo aderência à dieta restrita e à proteína livre das FA, mas também exigindo coleta regular de amostras de sangue, registro da ingestão de alimentos e visitas rotineiras ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de seu Estado. A adesão à dieta e à FA são considerados elementos cruciais durante os primeiros anos de vida, e diferentes autores demonstraram que os resultados cognitivos estão intimamente relacionados ao controle dos níveis de fenilalanina (FAL) no sangue nesse período de vida e deve ser mantida até a idade adulta para proteger da disfunção neuropsicológica^{8,9}. Além disso, a dieta restrita de baixa proteína impõe uma grande carga socio-psicológica aos pacientes e suas famílias⁶ e tem sido também associada à não adesão dietética, especialmente em adolescentes e adultos jovens¹⁰. Inúmeros centros de tratamento de FNC relataram grande perda de acompanhamento e diminuição da adesão às recomendações dietéticas quando os pacientes envelhecem¹¹. A má adesão aumenta proporcionalmente com o avançar da idade dos pacientes - nos EUA muitos pacientes adultos encontram-se sem tratamento ou acompanhamento; contrariamente, alguns grupos europeus demonstram que 45% dos pacientes maiores de 16 anos tem níveis de FAL sanguíneas dentro dos valores desejados de controle metabólico¹². A CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da Sapropterina para Fenilcetonúria (FCN), e baseado em alguns argumentos apresentados em seu Relatório de Recomendação, venho através deste documento expressar minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE de sua deliberação, baseada em alguns argumentos que descrevo abaixo.

(1) Devemos assinalar que, todas as crianças com TN com FAL elevada deveriam ser avaliadas quanto ao metabolismo das pterinas/BH4 (co-fatores da função adequada da enzima deficitária FAL-OH) - quantificadas no sangue e urina. Alguns destes pacientes podem ser portadores da forma rara da doença, referida como FNC atípica ou HFA não-fenilcetonúrica (CID 10 - E70.1). Vale lembrar que alguns outros defeitos no metabolismo da BH4 não ocasionam elevação da FAL e assim não são diagnosticados através da TN – estes pacientes acabam recebendo diagnóstico clínico e tardio, chegando aos centros de tratamento somente através das graves seqüelas neurológicas que promovem. Sabe-se que o grupo dos pacientes com defeitos das pterinas/BH4 é pequeno (1-3% das HPA), mas diante da gravidade das lesões neurológicas que impõem e da não responsividade ao tratamento habitualmente utilizado para o grupo das HPA, este diagnóstico deveria ser promovido na triagem neonatal⁷, incluindo nosso país. Finalmente, o tratamento para esta forma da doença é a utilização farmacológica de BH4 – no caso, o medicamento Sapropterina¹³. Assim, a decisão inicial deveria ser de um parecer positivo da CONITEC para incorporação do medicamento em pacientes portadores da FNC Atípica (Deficiência de Biopterina). (2) Conforme descrito no Relatório CONITEC (pág 9) –

dados do Ministério da Saúde (MS) apontam que em 2005 a frequência da doença é de um paciente em cada 25.326 recém-nascidos brasileiros. Em levantamento realizado no IBGE no ano de 2016, conforme dados de Estatísticas de Registro Civil, tivemos um total de 2 milhões e oitocentos e três mil (2.803.080) recém-nascidos no Brasil, levando a um número presumido de diagnóstico da FNC em torno de 110 pacientes novos somente no ano de 2016. Se multiplicarmos este valor pelos 17 anos de existência do PNTN, deveríamos ter neste período o registro de 1.870 novos casos nos SRTNs. Somado à este valor, acrescentam-se os pacientes diagnosticados previamente à implantação do PNTN/MS, o que permite afirmar que um número em torno de 2.500 a 3.000 pacientes portadores de FNC em nosso país. Pensando no conceito de doença rara, salienta-se que a FNC é uma doença com um grupo bastante expressivo de pacientes em nosso país. Este grupo de pacientes merece o tratamento integral de sua doença, garantindo a prevenção completa dos danos neurológicos que possam ocorrer se o sucesso terapêutico não é atingido.⁽³⁾ Também descrito neste relatório CONITEC (pág 10), a inúmera quantidade de efeitos deléteiros ocasionadas pela FAL elevada em pacientes adultos e gestantes com controle inadequado da doença ou devido ao abandono do tratamento da mesma. Muitos autores foram citados demonstrando que as manifestações clínicas ocorrem de forma diretamente proporcional às elevações da FAL plasmática. Muitas vezes fica difícil avaliar os pacientes adultos precocemente diagnosticados porque as dificuldades globais do tratamento dietético restrito lhes fez abandonar total/parcialmente o tratamento e o seguimento, e também por que o conceito de “dieta para toda a vida” é um conselho relativamente recente (à partir da década de 90)¹⁰. Em nosso país, temos poucos estudos publicados sobre o tema, mas podemos afirmar que a taxa de adesão ao tratamento também não é satisfatória e reduz com o avançar da idade dos pacientes. Portanto, qualquer modalidade terapêutica a ser incluída no tratamento (e o Relatório CONITEC sobre a Sapropterina aponta a melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos com o uso deste fármaco), deve ser implementada.⁽⁴⁾ Ainda sobre os efeitos dos níveis elevados de FAL nas gestantes, podemos ler no Relatório CONITEC (pág 10) que a FAL elevada é considerada um agente teratogênico, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas, como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais (embriopatia por PKU materna), gerando indivíduos que podem não apresentar respostas de melhora mesmo com a instituição precoce e adequada do tratamento da FNC. Na FNC Materna, a deficiência intelectual é o achado mais consistente de todos, ocorrendo em mais de 90% das crianças que nascem de mulheres que não apresentam bom controle da FAL na gestação - existe uma correlação linear entre os níveis de FAL e a piora da deficiência mental nos filhos¹². Para a prevenção da Síndrome da FNC Materna, não somente os níveis de FAL sanguíneos devem ser idealmente controlados desde o período pré-conceptivo e durante toda a gestação, como os níveis de controle de FAL devem ser bastante restritos, em média 60% abaixo dos níveis preconizados para o bom controle de pacientes fenilcetonúricos adultos⁷. Considerando que para o MS¹⁴ a idade reprodutiva considerada para a mulher brasileira fica na faixa etária entre 10 e 49 anos, e considerando o número da estimativa da quantidade pacientes com FNC apresentado no Relatório CONITEC (Tabela 5 pág 40) à partir da faixa etária de 10 anos, será de 1.232 pacientes considerado o total de 2.090 pacientes projetados para o ano de 2019 (em torno de 59% do total). Portanto, diante destes números, a Síndrome da Fenilcetonúria Materna é um quesito de Saúde Pública muito importante a considerar na evolução da história da FNC do Brasil ao

avaliar os dados apontados pelo PNTN/MS. O relato da segurança do uso da Sapropterina na gestação, e a demonstração através de diferentes autores da sua eficácia em redução dos níveis de FAL sanguínea (com melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos sob o uso deste fármaco) – dados apontados no Relatório CONITEC sobre a Sapropterina – reforçam o desejo de que a mesma deve ser incluída para promover Teste de Responsividade em meninas Fenilcetonúricas em fase pré-concepcional.(5) Como descrito no Relatório da CONITEC, em estudos de Kure¹⁵ e Blau¹⁶, já no final da década de 90, demonstrou-se que, mesmo que sem que haja a deficiência de BH4, alguns pacientes HPA com atividade enzimática residual respondem ao medicamento Sapropterina (ativação no metabolismo da FAL e Tirosina). E, uma minoria de pacientes com FNC Clássica (atividade enzimática quase nula), também pode se beneficiar do tratamento com BH47.

(6) Ainda não temos o mecanismo fisiopatológico claro da neurotoxicidade da FNC. Duas teorias sobre o mecanismo de ação neurotóxica da hiperfenilalaninemia foram desenvolvidas¹¹. A primeira sugere que, porque a FAL concorre com outros Aminoácidos Neutros de Cadeia Longa (LNAA: por exemplo, Triptofano e Tirosina) para o transporte através da barreira hematoencefálica, os altos níveis de FAL saturam seus transportadores. Como resultado, os pacientes fenilcetonúricos apresentam reduzidas concentrações dos LNAA e dos neurotransmissores resultantes (serotonina, noradrenalina e dopamina), conhecidos por estar envolvidos no funcionamento cognitivo. Na segunda teoria, diz-se que níveis cerebrais elevados de FAL causam neurotoxicidade direta, interferindo com a síntese de proteína cerebral, aumento do turnover da mielina e também inibindo a síntese de neurotransmissores. Os diferentes artigos que referem as vantagens do uso da Sapropterina (além do fato de melhorar a tolerância à FAL, e assim tornar a dieta menos rígida) mostram a melhora neurocognitiva dos pacientes que fazem uso do medicamento⁵. O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está claro, mas a sapropterina parece agir como uma chaperona farmacológica melhorando a função da proteína mutante (maior estabilidade). E, pelo fato de atuar como co-fator de outras hidroxilases (como TIROSINA-OH e TRIPTOFANO-OH, por exemplo), melhora a produção de neurotransmissores e aminas cerebrais, minimizando e/ou suprimindo o risco de efeitos neurocognitivos deletérios nos pacientes⁶.(7) Em 2007 foi aprovada pelo FDA⁷ (em 2009 pela União Européia⁶) a utilização do dicloridato de sapropterina – forma sintética do cofator BH4. Este é inegavelmente o tratamento de escolha para o grupo dos pacientes HPA com deficiência das pterinas. Porém, conforme descrito aqui anteriormente, os pacientes fenilcetonúricos com atividade enzimática residual respondem ao medicamento através da ativação no metabolismo da FAL e Tirosina. E, embora se diga que não existe um grande número de pacientes em uso do medicamento (que possam atestar evidência clínica), em duas grandes publicações recentes, Recomendações para Fenilcetonúria para os Estados Unidos (EUA/2014)⁷ e para os países da União Européia (UE/2017)⁶, existe a afirmação de que pelo menos o Teste de Responsividade à Sapropterina deve ser oferecido a todos os pacientes portadores da doença. Ambas recomendações foram construídas a partir da discussão de especialistas reconhecidos internacionalmente na área e de extensa pesquisa bibliográfica (com avaliação crítica e com classificação de evidências importantes) no uso de todas as recomendações.⁽⁸⁾ Em relação ao Teste de Responsividade à Sapropterina, nem todos os pacientes são responsivos (variação de 25-50%⁷, conforme os diferentes estudos e alterando conforme o tempo de duração do Teste). O grau de responsividade será caracterizado pela extensão da melhoria no controle

bioquímico. Havendo melhor controle bioquímico, o paciente tem chance de elevar o seu consumo diário de proteínas, aprimorar sua adesão ao tratamento rígido e evitar o aparecimento de sequelas neuro-cognitivas. Conforme também descrito no Relatório da Conitec (pág 13) apenas dois estudos brasileiros foram publicados, com uma taxa média de responsividade em torno de 30%. É importante salientar, que os estudos brasileiros realizaram Teste com duração de 72h, conforme modelo preconizado pela Recomendação Européia. Portanto, no Relatório CONITEC (pág 42) onde foi realizado o cálculo do impacto financeiro para o Teste, deve ser feito novo cálculo, considerando apenas 72h (e não de sobrecarga de 15 dias, conforme descreve o Relatório). Também é passível de correção o cálculo de impacto orçamentário comparativo entre o uso terapêutico das Fórmulas de Aminoácidos e da Sapropterina (Tabela 7 – pág 41), considerando-se que ao estimar a população elegível ao tratamento com Sapropterina será em torno de 30% da população total de pacientes considerados (somente os responsivos ao Teste de Sapropterina). Desta forma, o novo custo calculado para o uso de Sapropterina será em torno de 70% inferior aos valores calculados e apresentados no presente Relatório.⁽⁹⁾ Finalmente, o relatório CONITEC afirma que em relação à qualidade de vida (pág 25) somente um estudo aberto, não controlado, avaliou esse desfecho, e que resultados deste estudo são inconclusivos e pouco confiáveis, e mais estudos são necessários para avaliar o impacto do uso de BH4 na qualidade de vida dos pacientes com FNC responsivos ao mesmo. Na publicação da Recomendação Européia para Fenilcetonúria (2017)⁶ afirma-se que existem muito poucos estudos publicados sobre o tema FNC e qualidade de vida (citam apenas 8 estudos, com resultados de boa qualidade de vida). Mas na publicação da Recomendação, os autores do grupo europeu relatam que este resultado favorável contrasta com a visão de pacientes e profissionais que experimentam ou observam o estresse associado à carga da dieta imposta na doença; além disso, os resultados normais relatados podem ser devido ao uso de questionários genéricos ou questionários direcionados aos doentes crônicos, mas não abordam os problemas específicos vivenciados pelos pacientes com FNC. Recentemente¹⁷, publicou-se a aplicação de um questionário específico para a doença e este demonstrou vários impactos negativos da FNC na vida do paciente encontrados em todas as faixas etárias, em particular seu impacto emocional e dificuldades de seu manejo (ansiedade sobre os níveis de FAL no sangue, culpa relacionada à baixa adesão às restrições dietéticas ou ingestão inadequada das FA). Neste ano de 2018, foi publicado um estudo¹⁸ com 105 pacientes de dois diferentes estados brasileiros, e escores mais baixos foram obtidos para quase todas as escalas genéricas de auto-relatos e relatos de pais-familiares de crianças e adolescentes com FNC quando comparados a uma amostra pareada de escolares saudáveis – dado conflitante com os achados da maioria dos estudos realizados em países de alta renda que demonstraram que a qualidade de vida de pacientes fenilcetonúricos é semelhante à da população geral. Os autores do estudo brasileiro afirmam que talvez seus resultados piores comparados com os demais estudos possam ser justificados pela ausência de acesso ao tratamento farmacológico com Sapropterina, que ocasiona aumento da tolerância à FAL e redução da necessidade de fórmulas metabólicas. Como uma sociedade, nós valorizamos a importância do diagnóstico precoce das doenças metabólicas hereditárias através dos Programas de Triagem Neonatal. Esta clareza é baseada na evidência inequívoca de que o início precoce de terapias eficazes oferece às crianças condições metabólicas equilibradas logo no início da vida, garantindo uma evolução livre de complicações das doenças. Porém, num grupo de pacientes como os da

Fenilcetonúria onde, somente a dieta/complementos oferecidos não garante a normalidade dos pacientes por toda a vida, outras alternativas terapêuticas devem ser oferecidas. Portanto, baseada em vários pontos levantados no documento aqui firmado, e diante de minha experiência médica profissional de quem trabalha com Triagem Neonatal e Fenilcetonúria há três décadas, encaminho minha resposta à Consulta Pública nº 43/2018 e explico minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE com o Relatório da CONITEC sobre a deliberação à inclusão do medicamento Dicloridato de Sapropterina como uma nova modalidade de tratamento aos pacientes brasileiros. Acredito que o medicamento deva ser incorporado para todos os portadores das HPA com deficiência das pterinas e, secundariamente, para os pacientes com outras formas de HPA que tenham sido submetidos ao Teste de Responsividade à Sapropterina e que apresentem melhora bioquímica comprovada (conforme parâmetros definidos de medicina baseada em evidências). Documento Elaborado por Paula Regla Vargas Médica Endócrino Pediatra CREMERS 14.695 Coordenadora do SRTN-RS/PNTN-MSEm resposta à Consulta Pública nº 43 / 2018 CONITEC Setembro 2018 Bibliografia Referendada: 1. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 822. Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Diário Oficial da União 2001 (07/6/2001) 2. Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. J Inher Metab Dis. 2007; 30:615. 3. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 847. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Diário Oficial da União 2002 (31/10/2002) 4. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 1307. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Diário Oficial da União 2013 (22/11/2013) 5. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. Mol Genet Metab. 2010; 99(Suppl 1):S22–326. 6. Wegberg, AMJ; MacDonald, A; Ahring, K; Bélanger-Quintana, A; Blau, N; Bosch, AM; Burlina, A; Campistol, J; Feillet, F; Giżewska, M; Huijbregts, SC; Kearney, S; Leuzzi, V; Maillot, F; Muntau, AC; Rijn, M; Trefz, F; Walter, JH; Spronsen, FJ The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017; 12(162): 3-567. 7. Hockley, J; Andersson, HC; Antshel, KM; Braverman, NE; Burton, BK; Frazier, DM; Mitchell, J; Smith, WE; Thompson, BH; Berry, AS. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline - For the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. Genetics in Medicine 2014; 16(2):188–200 8. MacDonald A, Van Rijn M, Gokmen-Ozel H, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. J Inher Metab Dis. 2010; 33:665–70. 9. Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2011; 104(Suppl):9–25. 10. National Institutes of Health. Phenylketonuria (PKU): Screening and management. NIH consensus statement (2000) – Pediatrics 2001 – 108: 972-982 11. Hofman, DL; Champ, CL; Lawton, CL; Henderson, M; Dye, L. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:15012. 12. Feillet, F; Spronsen, FJ; Macdonald, A; Trefz, Fk; Demirkol, M; Giovannini, M; Bélanger-Quintana, A; Blau, N - Challenges and Pitfalls in the Management of Phenylketonuria – Pediatrics, 2010 13. Bonzone A, Ferraris S, Baglieri S, Spada M. Treatment of tetrahydrobiopterin deficiencies. In: Blau N, ed. PKU and BH4 Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. Heilbronn, Germany: SPS Verlagsgesellschaft; 2006:612-3714. 14. Política Nacional de

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Atenção Integral à Saúde da Mulher: princípios e diretrizes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.15. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Pediatr. 1999;135(3):375–378.16. Krefz FK, Aulela-Scholz C, Blau N. Successful treatment of phenylketonuria with tetrahydrobiopterin. Eur J Pediatr. 2001;160(5):315-17.17. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, 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. 2015;10(1):80-18.18. Vieira-Neto, E; Maia-Filho, HS; Monteiro, CB; Carvalho, LM; Tonon, T; Vanz, AP; Schwartz, IVD; Ribeiro, MG. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. Braz J Med Biol Res. 2018; 51(2)</p> <p>3ª - Sim, CONSULTA PÚBLICA SOBRE A INCLUSÃO DO MEDICAMENTO SAPROPTERINANO Brasil em 2001 iniciou-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN/MS)1,2, e desde então, mais de 2.000 pacientes portadores desta doença puderam ser diagnosticados e tratados em serviços de referência (SRTN) em cada estado brasileiro. O PCDT da Fenilcetonúria publicado pelo Ministério da Saúde originalmente em 20023 (republicado em 20134) define que o suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é a dieta restrita em alimentos que contenham FAL combinada com um composto protéico isento de FAL (as chamadas Fórmulas de Aminoácidos para Fenilcetonúria - FA). Desta forma, a maioria dos pacientes diagnosticados em nosso país, recebe como tratamento: dieta restrita associada com a utilização diária de FA. Com o tratamento da Fenilcetonúria (FNC) danos neurológicos severos são prevenidos no entanto, déficits no funcionamento cognitivo em pacientes com FNC ainda são observados. Na infância, déficits são observados principalmente em funções executivas (EF) como na memória operacional e raciocínio / planejamento, atenção, e velocidade de processamento5,6. Em adultos, déficits semelhantes vem sendo relatados. Nos pacientes onde há um relaxamento da dieta (falta de adesão integral às recomendações terapêuticas) com o avançar da idade podem surgir efeitos adversos neuro-cognitivos e psiquiátricos como alterações nas funções executivas, ansiedade, depressão e fobias. Assim, é consenso entre os colegas especialistas da Europa6 e América do Norte7 (em recomendações publicadas nos últimos anos) que o paciente mantenha o tratamento por toda sua vida - com as adequações individuais realizadas, respeitando o amplo espectro da deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase (FAL-OH) e as diferentes condições de vida de cada um. O manejo terapêutico global da FNC é complexo, não só requerendo aderência à dieta restrita e à proteína livre das FA, mas também exigindo coleta regular de amostras de sangue, registro da ingestão de alimentos e visitas rotineiras ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de seu Estado. A adesão à dieta e à FA são considerados elementos cruciais durante os primeiros anos de vida, e diferentes autores demonstraram que os resultados cognitivos estão intimamente relacionados ao controle dos níveis de fenilalanina (FAL) no sangue nesse período de vida e deve ser mantida até a idade adulta para proteger da disfunção neuropsicológica8,9. Além disso, a dieta restrita de baixa proteína impõe uma grande carga socio-psicológica aos pacientes e suas famílias6 e tem sido também associada à não adesão dietética, especialmente em adolescentes e adultos jovens10. Inúmeros centros de tratamento de FNC relataram grande perda de acompanhamento e diminuição da adesão às recomendações dietéticas quando os</p>	<p>Clique aqui</p>

pacientes envelhecem¹¹. A má adesão aumenta proporcionalmente com o avançar da idade dos pacientes - nos EUA muitos pacientes adultos encontram-se sem tratamento ou acompanhamento; contrariamente, alguns grupos europeus demonstram que 45% dos pacientes maiores de 16 anos tem níveis de FAL sanguíneas dentro dos valores desejados de controle metabólico¹².¹² CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da Sapropterina para Fenilcetonúria (FCN), e baseado em alguns argumentos apresentados em seu Relatório de Recomendação, venho através deste documento expressar minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE de sua deliberação, baseada em alguns argumentos que descrevo abaixo. (1) Devemos assinalar que, todas as crianças com TN com FAL elevada deveriam ser avaliadas quanto ao metabolismo das pterinas/BH4 (co-fatores da função adequada da enzima deficitária FAL-OH) - quantificadas no sangue e urina. Alguns destes pacientes podem ser portadores da forma rara da doença, referida como FNC atípica ou HFA não-fenilcetonúrica (CID 10 - E70.1). Vale lembrar que alguns outros defeitos no metabolismo da BH4 não ocasionam elevação da FAL e assim não são diagnosticados através da TN – estes pacientes acabam recebendo diagnóstico clínico e tardio, chegando aos centros de tratamento somente através das graves seqüelas neurológicas que promovem. Sabe-se que o grupo dos pacientes com defeitos das pterinas/BH4 é pequeno (1-3% das HPA), mas diante da gravidade das lesões neurológicas que impõem e da não responsividade ao tratamento habitualmente utilizado para o grupo das HPA, este diagnóstico deveria ser promovido na triagem neonatal⁷, incluindo nosso país. Finalmente, o tratamento para esta forma da doença é a utilização farmacológica de BH4 – no caso, o medicamento Sapropterina¹³. Assim, a decisão inicial deveria ser de um parecer positivo da CONITEC para incorporação do medicamento em pacientes portadores da FNC Atípica (Deficiência de Biopterina).(2) Conforme descrito no Relatório CONITEC (pág 9) – dados do Ministério da Saúde (MS) apontam que em 2005 a frequência da doença é de um paciente em cada 25.326 recém-nascidos brasileiros. Em levantamento realizado no IBGE no ano de 2016, conforme dados de Estatísticas de Registro Civil, tivemos um total de 2 milhões e oitocentos e três mil (2.803.080) recém-nascidos no Brasil, levando a um número presumido de diagnóstico da FNC em torno de 110 pacientes novos somente no ano de 2016. Se multiplicarmos este valor pelos 17 anos de existência do PNTN, deveríamos ter neste período o registro de 1.870 novos casos nos SRTNs. Somado à este valor, acrescentam-se os pacientes diagnosticados previamente à implantação do PNTN/MS, o que permite afirmar que um número em torno de 2.500 a 3.000 pacientes portadores de FNC em nosso país. Pensando no conceito de doença rara, salienta-se que a FNC é uma doença com um grupo bastante expressivo de pacientes em nosso país. Este grupo de pacientes merece o tratamento integral de sua doença, garantindo a prevenção completa dos danos neurológicos que possam ocorrer se o sucesso terapêutico não é atingido.(3) Também descrito neste relatório CONITEC (pág 10), a inúmera quantidade de efeitos deléteiros ocasionadas pela FAL elevada em pacientes adultos e gestantes com controle inadequado da doença ou devido ao abandono do tratamento da mesma. Muitos autores foram citados demonstrando que as manifestações clínicas ocorrem de forma diretamente proporcional às elevações da FAL plasmática. Muitas vezes fica difícil avaliar os pacientes adultos precocemente diagnosticados porque as dificuldades globais do tratamento dietético restrito lhes fez abandonar total/parcialmente o tratamento e o seguimento, e também por que o conceito de “dieta para

toda a vida” é um conselho relativamente recente (à partir da década de 90)¹⁰. Em nosso país, temos poucos estudos publicados sobre o tema, mas podemos afirmar que a taxa de adesão ao tratamento também não é satisfatória e reduz com o avançar da idade dos pacientes. Portanto, qualquer modalidade terapêutica a ser incluída no tratamento (e o Relatório CONITEC sobre a Sapropterina aponta a melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos com o uso deste fármaco), deve ser implementada.⁽⁴⁾ Ainda sobre os efeitos dos níveis elevados de FAL nas gestantes, podemos ler no Relatório CONITEC (pág 10) que a FAL elevada é considerada um agente teratogênico, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas, como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais (embriopatia por PKU materna), gerando indivíduos que podem não apresentar respostas de melhora mesmo com a instituição precoce e adequada do tratamento da FNC. Na FNC Materna, a deficiência intelectual é o achado mais consistente de todos, ocorrendo em mais de 90% das crianças que nascem de mulheres que não apresentam bom controle da FAL na gestação - existe uma correlação linear entre os níveis de FAL e a piora da deficiência mental nos filhos¹². Para a prevenção da Síndrome da FNC Materna, não somente os níveis de FAL sanguíneos devem ser idealmente controlados desde o período pré-conceptivo e durante toda a gestação, como os níveis de controle de FAL devem ser bastante restritos, em média 60% abaixo dos níveis preconizados para o bom controle de pacientes fenilcetonúricos adultos⁷. Considerando que para o MS¹⁴ a idade reprodutiva considerada para a mulher brasileira fica na faixa etária entre 10 e 49 anos, e considerando o número da estimativa da quantidade pacientes com FNC apresentado no Relatório CONITEC (Tabela 5 pág 40) à partir da faixa etária de 10 anos, será de 1.232 pacientes considerado o total de 2.090 pacientes projetados para o ano de 2019 (em torno de 59% do total). Portanto, diante destes números, a Síndrome da Fenilcetonúria Materna é um quesito de Saúde Pública muito importante a considerar na evolução da história da FNC do Brasil ao avaliar os dados apontados pelo PNTN/MS. O relato da segurança do uso da Sapropterina na gestação, e a demonstração através de diferentes autores da sua eficácia em redução dos níveis de FAL sanguínea (com melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos sob o uso deste fármaco) – dados apontados no Relatório CONITEC sobre a Sapropterina – reforçam o desejo de que a mesma deve ser incluída para promover Teste de Responsividade em meninas Fenilcetonúricas em fase pré-concepcional.⁽⁵⁾ Como descrito no Relatório da CONITEC, em estudos de Kure¹⁵ e Blau¹⁶, já no final da década de 90, demonstrou-se que, mesmo que sem que haja a deficiência de BH₄, alguns pacientes HPA com atividade enzimática residual respondem ao medicamento Sapropterina (ativação no metabolismo da FAL e Tirosina). E, uma minoria de pacientes com FNC Clássica (atividade enzimática quase nula), também pode se beneficiar do tratamento com BH₄⁷.

⁽⁶⁾ Ainda não temos o mecanismo fisiopatológico claro da neurotoxicidade da FNC. Duas teorias sobre o mecanismo de ação neurotóxica da hiperfenilalaninemia foram desenvolvidas¹¹. A primeira sugere que, porque a FAL concorre com outros Aminoácidos Neutros de Cadeia Longa (LNAA: por exemplo, Triptofano e Tirosina) para o transporte através da barreira hematoencefálica, os altos níveis de FAL saturam seus transportadores. Como resultado, os pacientes fenilcetonúricos apresentam reduzidas concentrações dos LNAA e dos neurotransmissores resultantes (serotonina, noradrenalina e dopamina), conhecidos por estar envolvidos no funcionamento cognitivo. Na segunda teoria, diz-se que níveis cerebrais elevados de FAL causam neurotoxicidade direta, interferindo com a síntese de proteína cerebral, aumento do turnover da

mielina e também inibindo a síntese de neurotransmissores. Os diferentes artigos que referem as vantagens do uso da Sapropterina (além do fato de melhorar a tolerância à FAL, e assim tornar a dieta menos rígida) mostram a melhora neurocognitiva dos pacientes que fazem uso do medicamento⁵. O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está claro, mas a sapropterina parece agir como uma chaperona farmacológica melhorando a função da proteína mutante (maior estabilidade). E, pelo fato de atuar como co-fator de outras hidroxilases (como TIROSINA-OH e TRIPTOFANO-OH, por exemplo), melhora a produção de neurotransmissores e aminas cerebrais, minimizando e/ou suprimindo o risco de efeitos neurocognitivos deletérios nos pacientes⁶.(7) Em 2007 foi aprovada pelo FDA⁷ (em 2009 pela União Européia⁶) a utilização do dicloridato de sapropterina – forma sintética do cofator BH4. Este é inegavelmente o tratamento de escolha para o grupo dos pacientes HPA com deficiência das pterinas. Porém, conforme descrito aqui anteriormente, os pacientes fenilcetonúricos com atividade enzimática residual respondem ao medicamento através da ativação no metabolismo da FAL e Tirosina. E, embora se diga que não existe um grande número de pacientes em uso do medicamento (que possam atestar evidência clínica), em duas grandes publicações recentes, Recomendações para Fenilcetonúria para os Estados Unidos (EUA/2014)⁷ e para os países da União Européia (UE/2017)⁶, existe a afirmação de que pelo menos o Teste de Responsividade à Sapropterina deve ser oferecido a todos os pacientes portadores da doença. Ambas recomendações foram construídas a partir da discussão de especialistas reconhecidos internacionalmente na área e de extensa pesquisa bibliográfica (com avaliação crítica e com classificação de evidências importantes) no uso de todas as recomendações.⁽⁸⁾ Em relação ao Teste de Responsividade à Sapropterina, nem todos os pacientes são responsivos (variação de 25-50%⁷, conforme os diferentes estudos e alterando conforme o tempo de duração do Teste). O grau de responsividade será caracterizado pela extensão da melhoria no controle bioquímico. Havendo melhor controle bioquímico, o paciente tem chance de elevar o seu consumo diário de proteínas, aprimorar sua adesão ao tratamento rígido e evitar o aparecimento de sequelas neuro-cognitivas. Conforme também descrito no Relatório da Conitec (pág 13) apenas dois estudos brasileiros foram publicados, com uma taxa média de responsividade em torno de 30%. É importante salientar, que os estudos brasileiros realizaram Teste com duração de 72h, conforme modelo preconizado pela Recomendação Européia. Portanto, no Relatório CONITEC (pág 42) onde foi realizado o cálculo do impacto financeiro para o Teste, deve ser feito novo cálculo, considerando apenas 72h (e não de sobrecarga de 15 dias, conforme descreve o Relatório). Também é passível de correção o cálculo de impacto orçamentário comparativo entre o uso terapêutico das Fórmulas de Aminoácidos e da Sapropterina (Tabela 7 – pág 41), considerando-se que ao estimar a população elegível ao tratamento com Sapropterina será em torno de 30% da população total de pacientes considerados (somente os responsivos ao Teste de Sapropterina). Desta forma, o novo custo calculado para o uso de Sapropterina será em torno de 70% inferior aos valores calculados e apresentados no presente Relatório.⁽⁹⁾ Finalmente, o relatório CONITEC afirma que em relação à qualidade de vida (pág 25) somente um estudo aberto, não controlado, avaliou esse desfecho, e que resultados deste estudo são inconclusivos e pouco confiáveis, e mais estudos são necessários para avaliar o impacto do uso de BH4 na qualidade de vida dos pacientes com FNC responsivos ao mesmo. Na publicação da Recomendação Européia para Fenilcetonúria (2017)⁶ afirma-se que existem muito poucos estudos publicados sobre o tema FNC e

qualidade de vida (citam apenas 8 estudos, com resultados de boa qualidade de vida). Mas na publicação da Recomendação, os autores do grupo europeu relatam que este resultado favorável contrasta com a visão de pacientes e profissionais que experimentam ou observam o estresse associado à carga da dieta imposta na doença; além disso, os resultados normais relatados podem ser devido ao uso de questionários genéricos ou questionários direcionados aos doentes crônicos, mas não abordam os problemas específicos vivenciados pelos pacientes com FNC. Recentemente¹⁷, publicou-se a aplicação de um questionário específico para a doença e este demonstrou vários impactos negativos da FNC na vida do paciente encontrados em todas as faixas etárias, em particular seu impacto emocional e dificuldades de seu manejo (ansiedade sobre os níveis de FAL no sangue, culpa relacionada à baixa adesão às restrições dietéticas ou ingestão inadequada das FA). Neste ano de 2018, foi publicado um estudo¹⁸ com 105 pacientes de dois diferentes estados brasileiros, e escores mais baixos foram obtidos para quase todas as escalas genéricas de auto-relatos e relatos de pais-familiares de crianças e adolescentes com FNC quando comparados a uma amostra pareada de escolares saudáveis – dado conflitante com os achados da maioria dos estudos realizados em países de alta renda que demonstraram que a qualidade de vida de pacientes fenilcetonúricos é semelhante à da população geral. Os autores do estudo brasileiro afirmam que talvez seus resultados piores comparados com os demais estudos possam ser justificados pela ausência de acesso ao tratamento farmacológico com Sapropterina, que ocasiona aumento da tolerância à FAL e redução da necessidade de fórmulas metabólicas. Como uma sociedade, nós valorizamos a importância do diagnóstico precoce das doenças metabólicas hereditárias através dos Programas de Triagem Neonatal. Esta clareza é baseada na evidência inequívoca de que o início precoce de terapias eficazes oferece às crianças condições metabólicas equilibradas logo no início da vida, garantindo uma evolução livre de complicações das doenças. Porém, num grupo de pacientes como os da Fenilcetonúria onde, somente a dieta/complementos oferecidos não garante a normalidade dos pacientes por toda a vida, outras alternativas terapêuticas devem ser oferecidas. Portanto, baseada em vários pontos levantados no documento aqui firmado, e diante de minha experiência médica profissional de quem trabalha com Triagem Neonatal e Fenilcetonúria há três décadas, encaminho minha resposta à Consulta Pública nº 43/2018 e expresse minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE com o Relatório da CONITEC sobre a deliberação à inclusão do medicamento Dicloridato de Sapropterina como uma nova modalidade de tratamento aos pacientes brasileiros. Acredito que o medicamento deva ser incorporado para todos os portadores das HPA com deficiência das pterinas e, secundariamente, para os pacientes com outras formas de HPA que tenham sido submetidos ao Teste de Responsividade à Sapropterina e que apresentem melhora bioquímica comprovada (conforme parâmetros definidos de medicina baseada em evidências). Documento Elaborado por Paula Regla Vargas Médica Endocrino Pediatra CREMERS 14.695 Coordenadora do SRTN-RS/PNTN-MSEm resposta à Consulta Pública nº 43 / 2018 CONITEC Setembro 2018 CONSULTA PÚBLICA SOBRE A INCLUSÃO DO MEDICAMENTO SAPROPTERINA No Brasil em 2001 iniciou-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN/MS)^{1,2}, e desde então, mais de 2.000 pacientes portadores desta doença puderam ser diagnosticados e tratados em serviços de referência (SRTN) em cada estado brasileiro. O PCDT da Fenilcetonúria publicado pelo Ministério da Saúde originalmente em 2002³ (re-publicado em 2013⁴) define que o suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é a dieta restrita em alimentos que

contenham FAL combinada com um composto protéico isento de FAL (as chamadas Fórmulas de Aminoácidos para Fenilcetonúria - FA). Desta forma, a maioria dos pacientes diagnosticados em nosso país, recebe como tratamento: dieta restrita associada com a utilização diária de FA. Com o tratamento da Fenilcetonúria (FNC) danos neurológicos severos são prevenidos no entanto, déficits no funcionamento cognitivo em pacientes com FNC ainda são observados. Na infância, déficits são observados principalmente em funções executivas (EF) como na memória operacional e raciocínio / planejamento, atenção, e velocidade de processamento^{5,6}. Em adultos, déficits semelhantes vem sendo relatados. Nos pacientes onde há um relaxamento da dieta (falta de adesão integral às recomendações terapêuticas) com o avançar da idade podem surgir efeitos adversos neuro-cognitivos e psiquiátricos como alterações nas funções executivas, ansiedade, depressão e fobias. Assim, é consenso entre os colegas especialistas da Europa⁶ e América do Norte⁷ (em recomendações publicadas nos últimos anos) que o paciente mantenha o tratamento por toda sua vida - com as adequações individuais realizadas, respeitando o amplo espectro da deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase (FAL-OH) e as diferentes condições de vida de cada um. O manejo terapêutico global da FNC é complexo, não só requerendo aderência à dieta restrita e à proteína livre das FA, mas também exigindo coleta regular de amostras de sangue, registro da ingestão de alimentos e visitas rotineiras ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de seu Estado. A adesão à dieta e à FA são considerados elementos cruciais durante os primeiros anos de vida, e diferentes autores demonstraram que os resultados cognitivos estão intimamente relacionados ao controle dos níveis de fenilalanina (FAL) no sangue nesse período de vida e deve ser mantida até a idade adulta para proteger da disfunção neuropsicológica^{8,9}. Além disso, a dieta restrita de baixa proteína impõe uma grande carga socio-psicológica aos pacientes e suas famílias⁶ e tem sido também associada à não adesão dietética, especialmente em adolescentes e adultos jovens¹⁰. Inúmeros centros de tratamento de FNC relataram grande perda de acompanhamento e diminuição da adesão às recomendações dietéticas quando os pacientes envelhecem¹¹. A má adesão aumenta proporcionalmente com o avançar da idade dos pacientes - nos EUA muitos pacientes adultos encontram-se sem tratamento ou acompanhamento; contrariamente, alguns grupos europeus demonstram que 45% dos pacientes maiores de 16 anos tem níveis de FAL sanguíneas dentro dos valores desejados de controle metabólico¹². O CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da Sapropterina para Fenilcetonúria (FCN), e baseado em alguns argumentos apresentados em seu Relatório de Recomendação, venho através deste documento expressar minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE de sua deliberação, baseada em alguns argumentos que descrevo abaixo. (1) Devemos assinalar que, todas as crianças com TN com FAL elevada deveriam ser avaliadas quanto ao metabolismo das pterinas/BH4 (co-fatores da função adequada da enzima deficitária FAL-OH) - quantificadas no sangue e urina. Alguns destes pacientes podem ser portadores da forma rara da doença, referida como FNC atípica ou HFA não-fenilcetonúrica (CID 10 - E70.1). Vale lembrar que alguns outros defeitos no metabolismo da BH4 não ocasionam elevação da FAL e assim não são diagnosticados através da TN – estes pacientes acabam recebendo diagnóstico clínico e tardio, chegando aos centros de tratamento somente através das graves seqüelas neurológicas que promovem. Sabe-se que o grupo dos pacientes com defeitos das pterinas/BH4 é pequeno (1-3% das HPA), mas diante da gravidade das lesões neurológicas que impõem e

da não responsividade ao tratamento habitualmente utilizado para o grupo das HPA, este diagnóstico deveria ser promovido na triagem neonatal⁷, incluindo nosso país. Finalmente, o tratamento para esta forma da doença é a utilização farmacológica de BH4 – no caso, o medicamento Sapropterina¹³. Assim, a decisão inicial deveria ser de um parecer positivo da CONITEC para incorporação do medicamento em pacientes portadores da FNC Atípica (Deficiência de Biopterina).⁽²⁾ Conforme descrito no Relatório CONITEC (pág 9) – dados do Ministério da Saúde (MS) apontam que em 2005 a frequência da doença é de um paciente em cada 25.326 recém-nascidos brasileiros. Em levantamento realizado no IBGE no ano de 2016, conforme dados de Estatísticas de Registro Civil, tivemos um total de 2 milhões e oitocentos e três mil (2.803.080) recém-nascidos no Brasil, levando a um número presumido de diagnóstico da FNC em torno de 110 pacientes novos somente no ano de 2016. Se multiplicarmos este valor pelos 17 anos de existência do PNTN, deveríamos ter neste período o registro de 1.870 novos casos nos SRTNs. Somado à este valor, acrescentam-se os pacientes diagnosticados previamente à implantação do PNTN/MS, o que permite afirmar que um número em torno de 2.500 a 3.000 pacientes portadores de FNC em nosso país. Pensando no conceito de doença rara, salienta-se que a FNC é uma doença com um grupo bastante expressivo de pacientes em nosso país. Este grupo de pacientes merece o tratamento integral de sua doença, garantindo a prevenção completa dos danos neurológicos que possam ocorrer se o sucesso terapêutico não é atingido.⁽³⁾ Também descrito neste relatório CONITEC (pág 10), a inúmera quantidade de efeitos deléteiros ocasionadas pela FAL elevada em pacientes adultos e gestantes com controle inadequado da doença ou devido ao abandono do tratamento da mesma. Muitos autores foram citados demonstrando que as manifestações clínicas ocorrem de forma diretamente proporcional às elevações da FAL plasmática. Muitas vezes fica difícil avaliar os pacientes adultos precocemente diagnosticados porque as dificuldades globais do tratamento dietético restrito lhes fez abandonar total/parcialmente o tratamento e o seguimento, e também por que o conceito de “dieta para toda a vida” é um conselho relativamente recente (à partir da década de 90)¹⁰. Em nosso país, temos poucos estudos publicados sobre o tema, mas podemos afirmar que a taxa de adesão ao tratamento também não é satisfatória e reduz com o avançar da idade dos pacientes. Portanto, qualquer modalidade terapêutica a ser incluída no tratamento (e o Relatório CONITEC sobre a Sapropterina aponta a melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos com o uso deste fármaco), deve ser implementada.⁽⁴⁾ Ainda sobre os efeitos dos níveis elevados de FAL nas gestantes, podemos ler no Relatório CONITEC (pág 10) que a FAL elevada é considerada um agente teratogênico, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas, como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais (embriopatia por PKU materna), gerando indivíduos que podem não apresentar respostas de melhora mesmo com a instituição precoce e adequada do tratamento da FNC. Na FNC Materna, a deficiência intelectual é o achado mais consistente de todos, ocorrendo em mais de 90% das crianças que nascem de mulheres que não apresentam bom controle da FAL na gestação - existe uma correlação linear entre os níveis de FAL e a piora da deficiência mental nos filhos¹². Para a prevenção da Síndrome da FNC Materna, não somente os níveis de FAL sanguíneos devem ser idealmente controlados desde o período pré-conceptivo e durante toda a gestação, como os níveis de controle de FAL devem ser bastante restritos, em média 60% abaixo dos níveis preconizados para o bom controle de pacientes fenilcetonúricos adultos⁷. Considerando que para o MS¹⁴ a idade reprodutiva

considerada para a mulher brasileira fica na faixa etária entre 10 e 49 anos, e considerando o número da estimativa da quantidade pacientes com FNC apresentado no Relatório CONITEC (Tabela 5 pág 40) à partir da faixa etária de 10 anos, será de 1.232 pacientes considerado o total de 2.090 pacientes projetados para o ano de 2019 (em torno de 59% do total). Portanto, diante destes números, a Síndrome da Fenilcetonúria Materna é um quesito de Saúde Pública muito importante a considerar na evolução da história da FNC do Brasil ao avaliar os dados apontados pelo PNTN/MS. O relato da segurança do uso da Sapropterina na gestação, e a demonstração através de diferentes autores da sua eficácia em redução dos níveis de FAL sanguínea (com melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos sob o uso deste fármaco) – dados apontados no Relatório CONITEC sobre a Sapropterina – reforçam o desejo de que a mesma deve ser incluída para promover Teste de Responsividade em meninas Fenilcetonúricas em fase pré-concepcional.(5) Como descrito no Relatório da CONITEC, em estudos de Kure¹⁵ e Blau¹⁶, já no final da década de 90, demonstrou-se que, mesmo que sem que haja a deficiência de BH₄, alguns pacientes HPA com atividade enzimática residual respondem ao medicamento Sapropterina (ativação no metabolismo da FAL e Tirosina). E, uma minoria de pacientes com FNC Clássica (atividade enzimática quase nula), também pode se beneficiar do tratamento com BH₄.

(6) Ainda não temos o mecanismo fisiopatológico claro da neurotoxicidade da FNC. Duas teorias sobre o mecanismo de ação neurotóxica da hiperfenilalaninemia foram desenvolvidas¹¹. A primeira sugere que, porque a FAL concorre com outros Aminoácidos Neutros de Cadeia Longa (LNAA: por exemplo, Triptofano e Tirosina) para o transporte através da barreira hematoencefálica, os altos níveis de FAL saturam seus transportadores. Como resultado, os pacientes fenilcetonúricos apresentam reduzidas concentrações dos LNAA e dos neurotransmissores resultantes (serotonina, noradrenalina e dopamina), conhecidos por estar envolvidos no funcionamento cognitivo. Na segunda teoria, diz-se que níveis cerebrais elevados de FAL causam neurotoxicidade direta, interferindo com a síntese de proteína cerebral, aumento do turnover da mielina e também inibindo a síntese de neurotransmissores. Os diferentes artigos que referem as vantagens do uso da Sapropterina (além do fato de melhorar a tolerância à FAL, e assim tornar a dieta menos rígida) mostram a melhora neurocognitiva dos pacientes que fazem uso do medicamento⁵. O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está claro, mas a sapropterina parece agir como uma chaperona farmacológica melhorando a função da proteína mutante (maior estabilidade). E, pelo fato de atuar como co-fator de outras hidroxilases (como TIROSINA-OH e TRIPTOFANO-OH, por exemplo), melhora a produção de neurotransmissores e aminas cerebrais, minimizando e/ou suprimindo o risco de efeitos neurocognitivos deletérios nos pacientes⁶.(7) Em 2007 foi aprovada pelo FDA⁷ (em 2009 pela União Européia⁶) a utilização do dicloridato de sapropterina – forma sintética do cofator BH₄. Este é inegavelmente o tratamento de escolha para o grupo dos pacientes HPA com deficiência das pterinas. Porém, conforme descrito aqui anteriormente, os pacientes fenilcetonúricos com atividade enzimática residual respondem ao medicamento através da ativação no metabolismo da FAL e Tirosina. E, embora se diga que não existe um grande número de pacientes em uso do medicamento (que possam atestar evidência clínica), em duas grandes publicações recentes, Recomendações para Fenilcetonúria para os Estados Unidos (EUA/2014)⁷ e para os países da União Européia (UE/2017)⁶, existe a afirmação de que pelo menos o Teste de Responsividade à Sapropterina deve ser oferecido a todos os pacientes portadores da doença. Ambas recomendações foram construídas a partir

da discussão de especialistas reconhecidos internacionalmente na área e de extensa pesquisa bibliográfica (com avaliação crítica e com classificação de evidências importantes) no uso de todas as recomendações.⁽⁸⁾ Em relação ao Teste de Responsividade à Sapropterina, nem todos os pacientes são responsivos (variação de 25-50%⁷, conforme os diferentes estudos e alterando conforme o tempo de duração do Teste). O grau de responsividade será caracterizado pela extensão da melhoria no controle bioquímico. Havendo melhor controle bioquímico, o paciente tem chance de elevar o seu consumo diário de proteínas, aprimorar sua adesão ao tratamento rígido e evitar o aparecimento de sequelas neuro-cognitivas. Conforme também descrito no Relatório da Conitec (pág 13) apenas dois estudos brasileiros foram publicados, com uma taxa média de responsividade em torno de 30%. É importante salientar, que os estudos brasileiros realizaram Teste com duração de 72h, conforme modelo preconizado pela Recomendação Européia. Portanto, no Relatório CONITEC (pág 42) onde foi realizado o cálculo do impacto financeiro para o Teste, deve ser feito novo cálculo, considerando apenas 72h (e não de sobrecarga de 15 dias, conforme descreve o Relatório). Também é passível de correção o cálculo de impacto orçamentário comparativo entre o uso terapêutico das Fórmulas de Aminoácidos e da Sapropterina (Tabela 7 – pág 41), considerando-se que ao estimar a população elegível ao tratamento com Sapropterina será em torno de 30% da população total de pacientes considerados (somente os responsivos ao Teste de Sapropterina). Desta forma, o novo custo calculado para o uso de Sapropterina será em torno de 70% inferior aos valores calculados e apresentados no presente Relatório.⁽⁹⁾ Finalmente, o relatório CONITEC afirma que em relação à qualidade de vida (pág 25) somente um estudo aberto, não controlado, avaliou esse desfecho, e que resultados deste estudo são inconclusivos e pouco confiáveis, e mais estudos são necessários para avaliar o impacto do uso de BH4 na qualidade de vida dos pacientes com FNC responsivos ao mesmo. Na publicação da Recomendação Européia para Fenilcetonúria (2017)⁶ afirma-se que existem muito poucos estudos publicados sobre o tema FNC e qualidade de vida (citam apenas 8 estudos, com resultados de boa qualidade de vida). Mas na publicação da Recomendação, os autores do grupo europeu relatam que este resultado favorável contrasta com a visão de pacientes e profissionais que experimentam ou observam o estresse associado à carga da dieta imposta na doença; além disso, os resultados normais relatados podem ser devido ao uso de questionários genéricos ou questionários direcionados aos doentes crônicos, mas não abordam os problemas específicos vivenciados pelos pacientes com FNC. Recentemente¹⁷, publicou-se a aplicação de um questionário específico para a doença e este demonstrou vários impactos negativos da FNC na vida do paciente encontrados em todas as faixas etárias, em particular seu impacto emocional e dificuldades de seu manejo (ansiedade sobre os níveis de FAL no sangue, culpa relacionada à baixa adesão às restrições dietéticas ou ingestão inadequada das FA). Neste ano de 2018, foi publicado um estudo¹⁸ com 105 pacientes de dois diferentes estados brasileiros, e escores mais baixos foram obtidos para quase todas as escalas genéricas de auto-relatos e relatos de pais-familiares de crianças e adolescentes com FNC quando comparados a uma amostra pareada de escolares saudáveis – dado conflitante com os achados da maioria dos estudos realizados em países de alta renda que demonstraram que a qualidade de vida de pacientes fenilcetonúricos é semelhante à da população geral. Os autores do estudo brasileiro afirmam que talvez seus resultados piores comparados com os demais estudos possam ser justificados pela ausência de acesso ao tratamento farmacológico com Sapropterina, que

ocasiona aumento da tolerância à FAL e redução da necessidade de fórmulas metabólicas. Como uma sociedade, nós valorizamos a importância do diagnóstico precoce das doenças metabólicas hereditárias através dos Programas de Triagem Neonatal. Esta clareza é baseada na evidência inequívoca de que o início precoce de terapias eficazes oferece às crianças condições metabólicas equilibradas logo no início da vida, garantindo uma evolução livre de complicações das doenças. Porém, num grupo de pacientes como os da Fenilcetonúria onde, somente a dieta/complementos oferecidos não garante a normalidade dos pacientes por toda a vida, outras alternativas terapêuticas devem ser oferecidas. Portanto, baseada em vários pontos levantados no documento aqui firmado, e diante de minha experiência médica profissional de quem trabalha com Triagem Neonatal e Fenilcetonúria há três décadas, encaminho minha resposta à Consulta Pública nº 43/2018 e explico minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE com o Relatório da CONITEC sobre a deliberação à inclusão do medicamento Dicloridato de Sapropterina como uma nova modalidade de tratamento aos pacientes brasileiros. Acredito que o medicamento deva ser incorporado para todos os portadores das HPA com deficiência das pterinas e, secundariamente, para os pacientes com outras formas de HPA que tenham sido submetidos ao Teste de Responsividade à Sapropterina e que apresentem melhora bioquímica comprovada (conforme parâmetros definidos de medicina baseada em evidências). Documento Elaborado por Paula Regla Vargas Médica Endócrino Pediatra CREMERS 14.695 Coordenadora do SRTN-RS/PNTN-MSEm resposta à Consulta Pública nº 43 / 2018 CONITEC Setembro 2018 Bibliografia Referendada: 1. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 822. Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Diário Oficial da União 2001 (07/6/2001) 2. Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inher Metab Dis.* 2007; 30:615. 3. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 847. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Diário Oficial da União 2002 (31/10/2002) 4. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 1307. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Diário Oficial da União 2013 (22/11/2013) 5. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab.* 2010; 99(Suppl 1):S22–326. 6. Vegberg, AMJ; MacDonald, A; Ahring, K; Bélanger-Quintana, A; Blau, N; Bosch, AM; Burlina, A; Campistol, J; Feillet, F; Giżewska, M; Huijbregts, SC; Kearney, S; Leuzzi, V; Maillot, F; Muntau, AC; Rijn, M; Trefz, F; Walter, JH; Spronsen, FJ The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; 12(162): 3-567. 7. Cockley, J; Andersson, HC; Antshel, KM; Braverman, NE; Burton, BK; Frazier, DM; Mitchell, J; Smith, WE; Thompson, BH; Berry, AS. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline - For the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. *Genetics in Medicine* 2014; 16(2):188–200 8. MacDonald A, Van Rijn M, Gokmen-Ozel H, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33:665–70. 9. Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2011; 104(Suppl):9–25. 10. National Institutes of Health. Phenylketonuria (PKU): Screening and management. NIH consensus statement (2000) – *Pediatrics* 2001 – 108: 972-982 11. Hofman, DL; Champ, CL; Lawton, CL; Henderson, M; Dye, L. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>phenylketonuria. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:15012. Heillet, F; Spronsen, FJ; Macdonald, A; Trefz, Fk; Demirkol, M; Giovannini, M; Bélanger-Quintana, A; Blau, N - Challenges and Pitfalls in the Management of Phenylketonuria – Pediatrics, 2010 13. Bonzone A, Ferraris S, Baglieri S, Spada M. Treatment of tetrahydrobiopterin deficiencies. In: Blau N, ed. PKU and BH4 Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. Heilbronn, Germany: SPS Verlagsgesellschaft; 2006:612-3714. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: princípios e diretrizes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 201515. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Pediatr. 1999;135(3):375–37816. Trefz FK, Aulela-Scholz C, Blau N. Successful treatment of phenylketonuria with tetrahydrobiopterin. Eur J Pediatr. 2001;160(5):31517. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, 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. 2015;10(1):8018. Vieira-Neto, E; Maia-Filho, HS; Monteiro, CB; Carvalho, LM; Tonon, T; Vanz, AP; Schwartz, IVD; Ribeiro, MG. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. Braz J Med Biol Res. 2018; 51(2)</p>	
		<p>4ª - Sim, CONSULTA PÚBLICA SOBRE A INCLUSÃO DO MEDICAMENTO SAPROPTERINA No Brasil em 2001 iniciou-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN/MS)1,2, e desde então, mais de 2.000 pacientes portadores desta doença puderam ser diagnosticados e tratados em serviços de referência (SRTN) em cada estado brasileiro. O PCDT da Fenilcetonúria publicado pelo Ministério da Saúde originalmente em 20023 (republicado em 20134) define que o suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é a dieta restrita em alimentos que contenham FAL combinada com um composto protéico isento de FAL (as chamadas Fórmulas de Aminoácidos para Fenilcetonúria - FA). Desta forma, a maioria dos pacientes diagnosticados em nosso país, recebe como tratamento: dieta restrita associada com a utilização diária de FA. Com o tratamento da Fenilcetonúria (FNC) danos neurológicos severos são prevenidos no entanto, déficits no funcionamento cognitivo em pacientes com FNC ainda são observados. Na infância, déficits são observados principalmente em funções executivas (EF) como na memória operacional e raciocínio / planejamento, atenção, e velocidade de processamento5,6. Em adultos, déficits semelhantes vem sendo relatados. Nos pacientes onde há um relaxamento da dieta (falta de adesão integral às recomendações terapêuticas) com o avançar da idade podem surgir efeitos adversos neuro-cognitivos e psiquiátricos como alterações nas funções executivas, ansiedade, depressão e fobias. Assim, é consenso entre os colegas especialistas da Europa6 e América do Norte7 (em recomendações publicadas nos últimos anos) que o paciente mantenha o tratamento por toda sua vida - com as adequações individuais realizadas, respeitando o amplo espectro da deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase (FAL-OH) e as diferentes condições de vida de cada um. O manejo terapêutico global da FNC é complexo, não só requerendo aderência à dieta restrita e à proteína livre das FA, mas também exigindo coleta regular de amostras de sangue, registro da ingestão de alimentos e visitas rotineiras ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de seu Estado. A adesão à dieta e à FA são considerados elementos cruciais durante os primeiros anos de vida, e diferentes autores demonstraram que os resultados cognitivos estão intimamente relacionados ao controle dos níveis de</p>	<p>Clique aqui</p>

fenilalanina (FAL) no sangue nesse período de vida e deve ser mantida até a idade adulta para proteger da disfunção neuropsicológica^{8,9}. Além disso, a dieta restrita de baixa proteína impõe uma grande carga socio-psicológica aos pacientes e suas famílias⁶ e tem sido também associada à não adesão dietética, especialmente em adolescentes e adultos jovens¹⁰. Inúmeros centros de tratamento de FNC relataram grande perda de acompanhamento e diminuição da adesão às recomendações dietéticas quando os pacientes envelhecem¹¹. A má adesão aumenta proporcionalmente com o avançar da idade dos pacientes - nos EUA muitos pacientes adultos encontram-se sem tratamento ou acompanhamento; contrariamente, alguns grupos europeus demonstram que 45% dos pacientes maiores de 16 anos tem níveis de FAL sanguíneas dentro dos valores desejados de controle metabólico¹². A CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da Sapropterina para Fenilcetonúria (FCN), e baseado em alguns argumentos apresentados em seu Relatório de Recomendação, venho através deste documento expressar minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE de sua deliberação, baseada em alguns argumentos que descrevo abaixo. (1) Devemos assinalar que, todas as crianças com TN com FAL elevada deveriam ser avaliadas quanto ao metabolismo das pterinas/BH4 (co-fatores da função adequada da enzima deficitária FAL-OH) - quantificadas no sangue e urina. Alguns destes pacientes podem ser portadores da forma rara da doença, referida como FNC atípica ou HFA não-fenilcetonúrica (CID 10 - E70.1). Vale lembrar que alguns outros defeitos no metabolismo da BH4 não ocasionam elevação da FAL e assim não são diagnosticados através da TN – estes pacientes acabam recebendo diagnóstico clínico e tardio, chegando aos centros de tratamento somente através das graves seqüelas neurológicas que promovem. Sabe-se que o grupo dos pacientes com defeitos das pterinas/BH4 é pequeno (1-3% das HPA), mas diante da gravidade das lesões neurológicas que impõem e da não responsividade ao tratamento habitualmente utilizado para o grupo das HPA, este diagnóstico deveria ser promovido na triagem neonatal⁷, incluindo nosso país. Finalmente, o tratamento para esta forma da doença é a utilização farmacológica de BH4 – no caso, o medicamento Sapropterina¹³. Assim, a decisão inicial deveria ser de um parecer positivo da CONITEC para incorporação do medicamento em pacientes portadores da FNC Atípica (Deficiência de Biopterina). (2) Conforme descrito no Relatório CONITEC (pág 9) – dados do Ministério da Saúde (MS) apontam que em 2005 a frequência da doença é de um paciente em cada 25.326 recém-nascidos brasileiros. Em levantamento realizado no IBGE no ano de 2016, conforme dados de Estatísticas de Registro Civil, tivemos um total de 2 milhões e oitocentos e três mil (2.803.080) recém-nascidos no Brasil, levando a um número presumido de diagnóstico da FNC em torno de 110 pacientes novos somente no ano de 2016. Se multiplicarmos este valor pelos 17 anos de existência do PNTN, deveríamos ter neste período o registro de 1.870 novos casos nos SRTNs. Somado à este valor, acrescentam-se os pacientes diagnosticados previamente à implantação do PNTN/MS, o que permite afirmar que um número em torno de 2.500 a 3.000 pacientes portadores de FNC em nosso país. Pensando no conceito de doença rara, salienta-se que a FNC é uma doença com um grupo bastante expressivo de pacientes em nosso país. Este grupo de pacientes merece o tratamento integral de sua doença, garantindo a prevenção completa dos danos neurológicos que possam ocorrer se o sucesso terapêutico não é atingido. (3) Também descrito neste relatório CONITEC (pág 10), a inúmera quantidade de efeitos deléteiros ocasionadas pela FAL elevada em

pacientes adultos e gestantes com controle inadequado da doença ou devido ao abandono do tratamento da mesma. Muitos autores foram citados demonstrando que as manifestações clínicas ocorrem de forma diretamente proporcional às elevações da FAL plasmática. Muitas vezes fica difícil avaliar os pacientes adultos precocemente diagnosticados porque as dificuldades globais do tratamento dietético restrito lhes fez abandonar total/parcialmente o tratamento e o seguimento, e também por que o conceito de “dieta para toda a vida” é um conselho relativamente recente (à partir da década de 90)¹⁰. Em nosso país, temos poucos estudos publicados sobre o tema, mas podemos afirmar que a taxa de adesão ao tratamento também não é satisfatória e reduz com o avançar da idade dos pacientes. Portanto, qualquer modalidade terapêutica a ser incluída no tratamento (e o Relatório CONITEC sobre a Sapropterina aponta a melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos com o uso deste fármaco), deve ser implementada.⁽⁴⁾ Ainda sobre os efeitos dos níveis elevados de FAL nas gestantes, podemos ler no Relatório CONITEC (pág 10) que a FAL elevada é considerada um agente teratogênico, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas, como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais (embriopatia por PKU materna), gerando indivíduos que podem não apresentar respostas de melhora mesmo com a instituição precoce e adequada do tratamento da FNC. Na FNC Materna, a deficiência intelectual é o achado mais consistente de todos, ocorrendo em mais de 90% das crianças que nascem de mulheres que não apresentam bom controle da FAL na gestação - existe uma correlação linear entre os níveis de FAL e a piora da deficiência mental nos filhos¹². Para a prevenção da Síndrome da FNC Materna, não somente os níveis de FAL sanguíneos devem ser idealmente controlados desde o período pré-conceptivo e durante toda a gestação, como os níveis de controle de FAL devem ser bastante restritos, em média 60% abaixo dos níveis preconizados para o bom controle de pacientes fenilcetonúricos adultos⁷. Considerando que para o MS¹⁴ a idade reprodutiva considerada para a mulher brasileira fica na faixa etária entre 10 e 49 anos, e considerando o número da estimativa da quantidade pacientes com FNC apresentado no Relatório CONITEC (Tabela 5 pág 40) à partir da faixa etária de 10 anos, será de 1.232 pacientes considerado o total de 2.090 pacientes projetados para o ano de 2019 (em torno de 59% do total). Portanto, diante destes números, a Síndrome da Fenilcetonúria Materna é um quesito de Saúde Pública muito importante a considerar na evolução da história da FNC do Brasil ao avaliar os dados apontados pelo PNTN/MS. O relato da segurança do uso da Sapropterina na gestação, e a demonstração através de diferentes autores da sua eficácia em redução dos níveis de FAL sanguínea (com melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos sob o uso deste fármaco) – dados apontados no Relatório CONITEC sobre a Sapropterina – reforçam o desejo de que a mesma deve ser incluída para promover Teste de Responsividade em meninas Fenilcetonúricas em fase pré-concepcional.⁽⁵⁾ Como descrito no Relatório da CONITEC, em estudos de Kure¹⁵ e Blau¹⁶, já no final da década de 90, demonstrou-se que, mesmo que sem que haja a deficiência de BH₄, alguns pacientes HPA com atividade enzimática residual respondem ao medicamento Sapropterina (ativação no metabolismo da FAL e Tirosina). E, uma minoria de pacientes com FNC Clássica (atividade enzimática quase nula), também pode se beneficiar do tratamento com BH₄.

⁽⁶⁾ Ainda não temos o mecanismo fisiopatológico claro da neurotoxicidade da FNC. Duas teorias sobre o mecanismo de ação neurotóxica da hiperfenilalaninemia foram desenvolvidas¹¹. A primeira sugere que, porque a FAL concorre com outros Aminoácidos Neutros de Cadeia Longa (LNAA: por exemplo, Triptofano e

Tirosina) para o transporte através da barreira hematoencefálica, os altos níveis de FAL saturam seus transportadores. Como resultado, os pacientes fenilcetonúricos apresentam reduzidas concentrações dos LNAA e dos neurotransmissores resultantes (serotonina, noradrenalina e dopamina), conhecidos por estar envolvidos no funcionamento cognitivo. Na segunda teoria, diz-se que níveis cerebrais elevados de FAL causam neurotoxicidade direta, interferindo com a síntese de proteína cerebral, aumento do turnover da mielina e também inibindo a síntese de neurotransmissores. Os diferentes artigos que referem as vantagens do uso da Sapropterina (além do fato de melhorar a tolerância à FAL, e assim tornar a dieta menos rígida) mostram a melhora neurocognitiva dos pacientes que fazem uso do medicamento⁵. O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está claro, mas a sapropterina parece agir como uma chaperona farmacológica melhorando a função da proteína mutante (maior estabilidade). E, pelo fato de atuar como co-fator de outras hidroxilases (como TIROSINA-OH e TRIPTOFANO-OH, por exemplo), melhora a produção de neurotransmissores e aminas cerebrais, minimizando e/ou suprimindo o risco de efeitos neurocognitivos deletérios nos pacientes⁶.⁽⁷⁾ Em 2007 foi aprovada pelo FDA⁷ (em 2009 pela União Européia⁶) a utilização do dicloridato de sapropterina – forma sintética do cofator BH4. Este é inegavelmente o tratamento de escolha para o grupo dos pacientes HPA com deficiência das pterinas. Porém, conforme descrito aqui anteriormente, os pacientes fenilcetonúricos com atividade enzimática residual respondem ao medicamento através da ativação no metabolismo da FAL e Tirosina. E, embora se diga que não existe um grande número de pacientes em uso do medicamento (que possam atestar evidência clínica), em duas grandes publicações recentes, Recomendações para Fenilcetonúria para os Estados Unidos (EUA/2014)⁷ e para os países da União Européia (UE/2017)⁶, existe a afirmação de que pelo menos o Teste de Responsividade à Sapropterina deve ser oferecido a todos os pacientes portadores da doença. Ambas recomendações foram construídas a partir da discussão de especialistas reconhecidos internacionalmente na área e de extensa pesquisa bibliográfica (com avaliação crítica e com classificação de evidências importantes) no uso de todas as recomendações.⁽⁸⁾ Em relação ao Teste de Responsividade à Sapropterina, nem todos os pacientes são responsivos (variação de 25-50%⁷, conforme os diferentes estudos e alterando conforme o tempo de duração do Teste). O grau de responsividade será caracterizado pela extensão da melhoria no controle bioquímico. Havendo melhor controle bioquímico, o paciente tem chance de elevar o seu consumo diário de proteínas, aprimorar sua adesão ao tratamento rígido e evitar o aparecimento de sequelas neuro-cognitivas. Conforme também descrito no Relatório da Conitec (pág 13) apenas dois estudos brasileiros foram publicados, com uma taxa média de responsividade em torno de 30%. É importante salientar, que os estudos brasileiros realizaram Teste com duração de 72h, conforme modelo preconizado pela Recomendação Européia. Portanto, no Relatório CONITEC (pág 42) onde foi realizado o cálculo do impacto financeiro para o Teste, deve ser feito novo cálculo, considerando apenas 72h (e não de sobrecarga de 15 dias, conforme descreve o Relatório). Também é passível de correção o cálculo de impacto orçamentário comparativo entre o uso terapêutico das Fórmulas de Aminoácidos e da Sapropterina (Tabela 7 – pág 41), considerando-se que ao estimar a população elegível ao tratamento com Sapropterina será em torno de 30% da população total de pacientes considerados (somente os responsivos ao Teste de Sapropterina). Desta forma, o novo custo calculado para o uso de Sapropterina será em torno de 70% inferior aos valores calculados e apresentados no

presente Relatório.(9) Finalmente, o relatório CONITEC afirma que em relação à qualidade de vida (pág 25) somente um estudo aberto, não controlado, avaliou esse desfecho, e que resultados deste estudo são inconclusivos e pouco confiáveis, e mais estudos são necessários para avaliar o impacto do uso de BH4 na qualidade de vida dos pacientes com FNC responsivos ao mesmo. Na publicação da Recomendação Européia para Fenilcetonúria (2017)⁶ afirma-se que existem muito poucos estudos publicados sobre o tema FNC e qualidade de vida (citam apenas 8 estudos, com resultados de boa qualidade de vida). Mas na publicação da Recomendação, os autores do grupo europeu relatam que este resultado favorável contrasta com a visão de pacientes e profissionais que experimentam ou observam o estresse associado à carga da dieta imposta na doença; além disso, os resultados normais relatados podem ser devido ao uso de questionários genéricos ou questionários direcionados aos doentes crônicos, mas não abordam os problemas específicos vivenciados pelos pacientes com FNC. Recentemente¹⁷, publicou-se a aplicação de um questionário específico para a doença e este demonstrou vários impactos negativos da FNC na vida do paciente encontrados em todas as faixas etárias, em particular seu impacto emocional e dificuldades de seu manejo (ansiedade sobre os níveis de FAL no sangue, culpa relacionada à baixa adesão às restrições dietéticas ou ingestão inadequada das FA). Neste ano de 2018, foi publicado um estudo¹⁸ com 105 pacientes de dois diferentes estados brasileiros, e escores mais baixos foram obtidos para quase todas as escalas genéricas de auto-relatos e relatos de pais-familiares de crianças e adolescentes com FNC quando comparados a uma amostra pareada de escolares saudáveis – dado conflitante com os achados da maioria dos estudos realizados em países de alta renda que demonstraram que a qualidade de vida de pacientes fenilcetonúricos é semelhante à da população geral. Os autores do estudo brasileiro afirmam que talvez seus resultados piores comparados com os demais estudos possam ser justificados pela ausência de acesso ao tratamento farmacológico com Sapropterina, que ocasiona aumento da tolerância à FAL e redução da necessidade de fórmulas metabólicas. Como uma sociedade, nós valorizamos a importância do diagnóstico precoce das doenças metabólicas hereditárias através dos Programas de Triagem Neonatal. Esta clareza é baseada na evidência inequívoca de que o início precoce de terapias eficazes oferece às crianças condições metabólicas equilibradas logo no início da vida, garantindo uma evolução livre de complicações das doenças. Porém, num grupo de pacientes como os da Fenilcetonúria onde, somente a dieta/complementos oferecidos não garante a normalidade dos pacientes por toda a vida, outras alternativas terapêuticas devem ser oferecidas. Portanto, baseada em vários pontos levantados no documento aqui firmado, e diante de minha experiência médica profissional de quem trabalha com Triagem Neonatal e Fenilcetonúria há três décadas, encaminho minha resposta à Consulta Pública nº 43/2018 e expresse minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE com o Relatório da CONITEC sobre a deliberação à inclusão do medicamento Dicloridato de Sapropterina como uma nova modalidade de tratamento aos pacientes brasileiros. Acredito que o medicamento deva ser incorporado para todos os portadores das HPA com deficiência das pterinas e, secundariamente, para os pacientes com outras formas de HPA que tenham sido submetidos ao Teste de Responsividade à Sapropterina e que apresentem melhora bioquímica comprovada (conforme parâmetros definidos de medicina baseada em evidências). Documento Elaborado por Paula Regla Vargas Médica Endócrino Pediatra CREMERS 14.695 Coordenadora do SRTN-RS/PNTN-MSE em resposta à Consulta Pública nº 43 / 2018 CONITEC Setembro 2018 CONSULTA PÚBLICA SOBRE

A INCLUSÃO DO MEDICAMENTO SAPROPTERINA No Brasil em 2001 iniciou-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN/MS)^{1,2}, e desde então, mais de 2.000 pacientes portadores desta doença puderam ser diagnosticados e tratados em serviços de referência (SRTN) em cada estado brasileiro. O PCDT da Fenilcetonúria publicado pelo Ministério da Saúde originalmente em 2002³ (re-publicado em 2013⁴) define que o suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é a dieta restrita em alimentos que contenham FAL combinada com um composto protéico isento de FAL (as chamadas Fórmulas de Aminoácidos para Fenilcetonúria - FA). Desta forma, a maioria dos pacientes diagnosticados em nosso país, recebe como tratamento: dieta restrita associada com a utilização diária de FA. Com o tratamento da Fenilcetonúria (FNC) danos neurológicos severos são prevenidos no entanto, déficits no funcionamento cognitivo em pacientes com FNC ainda são observados. Na infância, déficits são observados principalmente em funções executivas (EF) como na memória operacional e raciocínio / planejamento, atenção, e velocidade de processamento^{5,6}. Em adultos, déficits semelhantes vem sendo relatados. Nos pacientes onde há um relaxamento da dieta (falta de adesão integral às recomendações terapêuticas) com o avançar da idade podem surgir efeitos adversos neuro-cognitivos e psiquiátricos como alterações nas funções executivas, ansiedade, depressão e fobias. Assim, é consenso entre os colegas especialistas da Europa⁶ e América do Norte⁷ (em recomendações publicadas nos últimos anos) que o paciente mantenha o tratamento por toda sua vida - com as adequações individuais realizadas, respeitando o amplo espectro da deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase (FAL-OH) e as diferentes condições de vida de cada um. O manejo terapêutico global da FNC é complexo, não só requerendo aderência à dieta restrita e à proteína livre das FA, mas também exigindo coleta regular de amostras de sangue, registro da ingestão de alimentos e visitas rotineiras ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de seu Estado. A adesão à dieta e à FA são considerados elementos cruciais durante os primeiros anos de vida, e diferentes autores demonstraram que os resultados cognitivos estão intimamente relacionados ao controle dos níveis de fenilalanina (FAL) no sangue nesse período de vida e deve ser mantida até a idade adulta para proteger da disfunção neuropsicológica^{8,9}. Além disso, a dieta restrita de baixa proteína impõe uma grande carga socio-psicológica aos pacientes e suas famílias⁶ e tem sido também associada à não adesão dietética, especialmente em adolescentes e adultos jovens¹⁰. Inúmeros centros de tratamento de FNC relataram grande perda de acompanhamento e diminuição da adesão às recomendações dietéticas quando os pacientes envelhecem¹¹. A má adesão aumenta proporcionalmente com o avançar da idade dos pacientes - nos EUA muitos pacientes adultos encontram-se sem tratamento ou acompanhamento; contrariamente, alguns grupos europeus demonstram que 45% dos pacientes maiores de 16 anos tem níveis de FAL sanguíneas dentro dos valores desejados de controle metabólico¹². O CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da Sapropterina para Fenilcetonúria (FNC), e baseado em alguns argumentos apresentados em seu Relatório de Recomendação, venho através deste documento expressar minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE de sua deliberação, baseada em alguns argumentos que descrevo abaixo. (1) Devemos assinalar que, todas as crianças com TN com FAL elevada deveriam ser avaliadas quanto ao metabolismo das pterinas/BH4 (co-fatores da função adequada da enzima deficitária FAL-OH) - quantificadas no sangue e urina. Alguns destes pacientes podem ser portadores da forma rara da doença, referida como

FNC atípica ou HFA não-fenilcetonúrica (CID 10 - E70.1). Vale lembrar que alguns outros defeitos no metabolismo da BH4 não ocasionam elevação da FAL e assim não são diagnosticados através da TN – estes pacientes acabam recebendo diagnóstico clínico e tardio, chegando aos centros de tratamento somente através das graves seqüelas neurológicas que promovem. Sabe-se que o grupo dos pacientes com defeitos das pterinas/BH4 é pequeno (1-3% das HPA), mas diante da gravidade das lesões neurológicas que impõem e da não responsividade ao tratamento habitualmente utilizado para o grupo das HPA, este diagnóstico deveria ser promovido na triagem neonatal⁷, incluindo nosso país. Finalmente, o tratamento para esta forma da doença é a utilização farmacológica de BH4 – no caso, o medicamento Sapropterina¹³. Assim, a decisão inicial deveria ser de um parecer positivo da CONITEC para incorporação do medicamento em pacientes portadores da FNC Atípica (Deficiência de Biopterina).(2) Conforme descrito no Relatório CONITEC (pág 9) – dados do Ministério da Saúde (MS) apontam que em 2005 a frequência da doença é de um paciente em cada 25.326 recém-nascidos brasileiros. Em levantamento realizado no IBGE no ano de 2016, conforme dados de Estatísticas de Registro Civil, tivemos um total de 2 milhões e oitocentos e três mil (2.803.080) recém-nascidos no Brasil, levando a um número presumido de diagnóstico da FNC em torno de 110 pacientes novos somente no ano de 2016. Se multiplicarmos este valor pelos 17 anos de existência do PNTN, deveríamos ter neste período o registro de 1.870 novos casos nos SRTNs. Somado à este valor, acrescentam-se os pacientes diagnosticados previamente à implantação do PNTN/MS, o que permite afirmar que um número em torno de 2.500 a 3.000 pacientes portadores de FNC em nosso país. Pensando no conceito de doença rara, salienta-se que a FNC é uma doença com um grupo bastante expressivo de pacientes em nosso país. Este grupo de pacientes merece o tratamento integral de sua doença, garantindo a prevenção completa dos danos neurológicos que possam ocorrer se o sucesso terapêutico não é atingido.(3) Também descrito neste relatório CONITEC (pág 10), a inúmera quantidade de efeitos deléteiros ocasionadas pela FAL elevada em pacientes adultos e gestantes com controle inadequado da doença ou devido ao abandono do tratamento da mesma. Muitos autores foram citados demonstrando que as manifestações clínicas ocorrem de forma diretamente proporcional às elevações da FAL plasmática. Muitas vezes fica difícil avaliar os pacientes adultos precocemente diagnosticados porque as dificuldades globais do tratamento dietético restrito lhes fez abandonar total/parcialmente o tratamento e o seguimento, e também por que o conceito de “dieta para toda a vida” é um conselho relativamente recente (à partir da década de 90)¹⁰. Em nosso país, temos poucos estudos publicados sobre o tema, mas podemos afirmar que a taxa de adesão ao tratamento também não é satisfatória e reduz com o avançar da idade dos pacientes. Portanto, qualquer modalidade terapêutica a ser incluída no tratamento (e o Relatório CONITEC sobre a Sapropterina aponta a melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos com o uso deste fármaco), deve ser implementada.(4) Ainda sobre os efeitos dos níveis elevados de FAL nas gestantes, podemos ler no Relatório CONITEC (pág 10) que a FAL elevada é considerada um agente teratogênico, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas, como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais (embriopatia por PKU materna), gerando indivíduos que podem não apresentar respostas de melhora mesmo com a instituição precoce e adequada do tratamento da FNC. Na FNC Materna, a deficiência intelectual é o achado mais consistente de todos, ocorrendo em mais de 90% das crianças que nascem de mulheres que não apresentam bom controle

da FAL na gestação - existe uma correlação linear entre os níveis de FAL e a piora da deficiência mental nos filhos¹². Para a prevenção da Síndrome da FNC Materna, não somente os níveis de FAL sanguíneos devem ser idealmente controlados desde o período pré-conceptivo e durante toda a gestação, como os níveis de controle de FAL devem ser bastante restritos, em média 60% abaixo dos níveis preconizados para o bom controle de pacientes fenilcetonúricos adultos⁷. Considerando que para o MS¹⁴ a idade reprodutiva considerada para a mulher brasileira fica na faixa etária entre 10 e 49 anos, e considerando o número da estimativa da quantidade de pacientes com FNC apresentado no Relatório CONITEC (Tabela 5 pág 40) à partir da faixa etária de 10 anos, será de 1.232 pacientes considerado o total de 2.090 pacientes projetados para o ano de 2019 (em torno de 59% do total). Portanto, diante destes números, a Síndrome da Fenilcetonúria Materna é um quesito de Saúde Pública muito importante a considerar na evolução da história da FNC do Brasil ao avaliar os dados apontados pelo PNTN/MS. O relato da segurança do uso da Sapropterina na gestação, e a demonstração através de diferentes autores da sua eficácia em redução dos níveis de FAL sanguínea (com melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos sob o uso deste fármaco) – dados apontados no Relatório CONITEC sobre a Sapropterina – reforçam o desejo de que a mesma deve ser incluída para promover Teste de Responsividade em meninas Fenilcetonúricas em fase pré-concepcional.⁽⁵⁾ Como descrito no Relatório da CONITEC, em estudos de Kure¹⁵ e Blau¹⁶, já no final da década de 90, demonstrou-se que, mesmo que sem que haja a deficiência de BH₄, alguns pacientes HPA com atividade enzimática residual respondem ao medicamento Sapropterina (ativação no metabolismo da FAL e Tirosina). E, uma minoria de pacientes com FNC Clássica (atividade enzimática quase nula), também pode se beneficiar do tratamento com BH₄.⁽⁶⁾ Ainda não temos o mecanismo fisiopatológico claro da neurotoxicidade da FNC. Duas teorias sobre o mecanismo de ação neurotóxica da hiperfenilalaninemia foram desenvolvidas¹¹. A primeira sugere que, porque a FAL concorre com outros Aminoácidos Neutros de Cadeia Longa (LNAA: por exemplo, Triptofano e Tirosina) para o transporte através da barreira hematoencefálica, os altos níveis de FAL saturam seus transportadores. Como resultado, os pacientes fenilcetonúricos apresentam reduzidas concentrações dos LNAA e dos neurotransmissores resultantes (serotonina, noradrenalina e dopamina), conhecidos por estar envolvidos no funcionamento cognitivo. Na segunda teoria, diz-se que níveis cerebrais elevados de FAL causam neurotoxicidade direta, interferindo com a síntese de proteína cerebral, aumento do turnover da mielina e também inibindo a síntese de neurotransmissores. Os diferentes artigos que referem as vantagens do uso da Sapropterina (além do fato de melhorar a tolerância à FAL, e assim tornar a dieta menos rígida) mostram a melhora neurocognitiva dos pacientes que fazem uso do medicamento⁵. O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está claro, mas a sapropterina parece agir como uma chaperona farmacológica melhorando a função da proteína mutante (maior estabilidade). E, pelo fato de atuar como co-fator de outras hidroxilases (como TIROSINA-OH e TRIPTOFANO-OH, por exemplo), melhora a produção de neurotransmissores e aminas cerebrais, minimizando e/ou suprimindo o risco de efeitos neurocognitivos deletérios nos pacientes⁶.⁽⁷⁾ Em 2007 foi aprovada pelo FDA⁷ (em 2009 pela União Européia⁶) a utilização do dicloridato de sapropterina – forma sintética do cofator BH₄. Este é inegavelmente o tratamento de escolha para o grupo dos pacientes HPA com deficiência das pterinas. Porém, conforme descrito aqui anteriormente, os pacientes fenilcetonúricos com atividade enzimática residual respondem ao medicamento

através da ativação no metabolismo da FAL e Tirosina. E, embora se diga que não existe um grande número de pacientes em uso do medicamento (que possam atestar evidência clínica), em duas grandes publicações recentes, Recomendações para Fenilcetonúria para os Estados Unidos (EUA/2014)⁷ e para os países da União Européia (UE/2017)⁶, existe a afirmação de que pelo menos o Teste de Responsividade à Sapropterina deve ser oferecido a todos os pacientes portadores da doença. Ambas recomendações foram construídas a partir da discussão de especialistas reconhecidos internacionalmente na área e de extensa pesquisa bibliográfica (com avaliação crítica e com classificação de evidências importantes) no uso de todas as recomendações.⁽⁸⁾ Em relação ao Teste de Responsividade à Sapropterina, nem todos os pacientes são responsivos (variação de 25-50%⁷, conforme os diferentes estudos e alterando conforme o tempo de duração do Teste). O grau de responsividade será caracterizado pela extensão da melhoria no controle bioquímico. Havendo melhor controle bioquímico, o paciente tem chance de elevar o seu consumo diário de proteínas, aprimorar sua adesão ao tratamento rígido e evitar o aparecimento de sequelas neuro-cognitivas. Conforme também descrito no Relatório da Conitec (pág 13) apenas dois estudos brasileiros foram publicados, com uma taxa média de responsividade em torno de 30%. É importante salientar, que os estudos brasileiros realizaram Teste com duração de 72h, conforme modelo preconizado pela Recomendação Européia. Portanto, no Relatório CONITEC (pág 42) onde foi realizado o cálculo do impacto financeiro para o Teste, deve ser feito novo cálculo, considerando apenas 72h (e não de sobrecarga de 15 dias, conforme descreve o Relatório). Também é passível de correção o cálculo de impacto orçamentário comparativo entre o uso terapêutico das Fórmulas de Aminoácidos e da Sapropterina (Tabela 7 – pág 41), considerando-se que ao estimar a população elegível ao tratamento com Sapropterina será em torno de 30% da população total de pacientes considerados (somente os responsivos ao Teste de Sapropterina). Desta forma, o novo custo calculado para o uso de Sapropterina será em torno de 70% inferior aos valores calculados e apresentados no presente Relatório.⁽⁹⁾ Finalmente, o relatório CONITEC afirma que em relação à qualidade de vida (pág 25) somente um estudo aberto, não controlado, avaliou esse desfecho, e que resultados deste estudo são inconclusivos e pouco confiáveis, e mais estudos são necessários para avaliar o impacto do uso de BH4 na qualidade de vida dos pacientes com FNC responsivos ao mesmo. Na publicação da Recomendação Européia para Fenilcetonúria (2017)⁶ afirma-se que existem muito poucos estudos publicados sobre o tema FNC e qualidade de vida (citam apenas 8 estudos, com resultados de boa qualidade de vida). Mas na publicação da Recomendação, os autores do grupo europeu relatam que este resultado favorável contrasta com a visão de pacientes e profissionais que experimentam ou observam o estresse associado à carga da dieta imposta na doença; além disso, os resultados normais relatados podem ser devido ao uso de questionários genéricos ou questionários direcionados aos doentes crônicos, mas não abordam os problemas específicos vivenciados pelos pacientes com FNC. Recentemente¹⁷, publicou-se a aplicação de um questionário específico para a doença e este demonstrou vários impactos negativos da FNC na vida do paciente encontrados em todas as faixas etárias, em particular seu impacto emocional e dificuldades de seu manejo (ansiedade sobre os níveis de FAL no sangue, culpa relacionada à baixa adesão às restrições dietéticas ou ingestão inadequada das FA). Neste ano de 2018, foi publicado um estudo¹⁸ com 105 pacientes de dois diferentes estados brasileiros, e escores mais baixos foram obtidos para quase todas as escalas genéricas de auto-relatos e relatos de pais-

familiares de crianças e adolescentes com FNC quando comparados a uma amostra pareada de escolares saudáveis – dado conflitante com os achados da maioria dos estudos realizados em países de alta renda que demonstraram que a qualidade de vida de pacientes fenilcetonúricos é semelhante à da população geral. Os autores do estudo brasileiro afirmam que talvez seus resultados piores comparados com os demais estudos possam ser justificados pela ausência de acesso ao tratamento farmacológico com Sapropterina, que ocasiona aumento da tolerância à FAL e redução da necessidade de fórmulas metabólicas. Como uma sociedade, nós valorizamos a importância do diagnóstico precoce das doenças metabólicas hereditárias através dos Programas de Triagem Neonatal. Esta clareza é baseada na evidência inequívoca de que o início precoce de terapias eficazes oferece às crianças condições metabólicas equilibradas logo no início da vida, garantindo uma evolução livre de complicações das doenças. Porém, num grupo de pacientes como os da Fenilcetonúria onde, somente a dieta/complementos oferecidos não garante a normalidade dos pacientes por toda a vida, outras alternativas terapêuticas devem ser oferecidas. Portanto, baseada em vários pontos levantados no documento aqui firmado, e diante de minha experiência médica profissional de quem trabalha com Triagem Neonatal e Fenilcetonúria há três décadas, encaminho minha resposta à Consulta Pública nº 43/2018 e expresse minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE com o Relatório da CONITEC sobre a deliberação à inclusão do medicamento Dicloridato de Sapropterina como uma nova modalidade de tratamento aos pacientes brasileiros. Acredito que o medicamento deva ser incorporado para todos os portadores das HPA com deficiência das pterinas e, secundariamente, para os pacientes com outras formas de HPA que tenham sido submetidos ao Teste de Responsividade à Sapropterina e que apresentem melhora bioquímica comprovada (conforme parâmetros definidos de medicina baseada em evidências). Documento Elaborado por Paula Regla Vargas Médica Endocrino Pediatra CREMERS 14.695 Coordenadora do SRTN-RS/PNTN-MSEm resposta à Consulta Pública nº 43 / 2018 CONITEC Setembro 2018 Bibliografia Referendada: 1. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 822. Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Diário Oficial da União 2001 (07/6/2001) 2. Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. J Inher Metab Dis. 2007; 30:615. 3. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 847. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Diário Oficial da União 2002 (31/10/2002) 4. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 1307. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Diário Oficial da União 2013 (22/11/2013) 5. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. Mol Genet Metab. 2010; 99(Suppl 1):S22–326. 6. Wegberg, AMJ; MacDonald, A; Ahring, K; Bélanger-Quintana, A; Blau, N; Bosch, AM; Burlina, A; Campistol, J; Feillet, F; Giżewska, M; Huijbregts, SC; Kearney, S; Leuzzi, V; Maillot, F; Muntau, AC; Rijn, M; Trefz, F; Walter, JH; Spronsen, FJ The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017; 12(162): 3-567. 7. Cockley, J; Andersson, HC; Antshel, KM; Braverman, NE; Burton, BK; Frazier, DM; Mitchell, J; Smith, WE; Thompson, BH; Berry, AS. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline - For the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. Genetics in Medicine 2014; 16(2):188–200 8. MacDonald A, Van Rijn M, Gokmen-Ozel H, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. J

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Inherit Metab Dis. 2010;33:665–70.9. Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2011;104(Suppl):9–25.10. National Institutes of Health. Phenylketonuria (PKU): Screening and management. NIH consensus statement (2000) – Pediatrics 2001 – 108: 972-982.11. Hofman,DL; Champ,CL; Lawton,CL; Henderson,M; Dye,L. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:15012.12. Heillet, F; Spronsen, FJ; Macdonald, A; Trefz, Fk; Demirkol, M; Giovannini, M; Bélanger-Quintana, A; Blau,N - Challenges and Pitfalls in the Management of Phenylketonuria – Pediatrics, 2010 13. Ronzone A, Ferraris S, Baglieri S, Spada M. Treatment of tetrahydrobiopterin deficiencies. In: Blau N, ed. PKU and BH4 Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. Heilbronn, Germany: SPS Verlagsgesellschaft; 2006:612-3714.14. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: princípios e diretrizes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.15. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Pediatr. 1999;135(3):375–378.16. Trefz FK, Aulela-Scholz C, Blau N. Successful treatment of phenylketonuria with tetrahydrobiopterin. Eur J Pediatr. 2001;160(5):315-17.17. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettioli E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, 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. 2015;10(1):8018.18. Vieira-Neto, E; Maia-Filho, HS; Monteiro, CB; Carvalho, LM; Tonon, T; Vanz, AP; Schwartz, IVD; Ribeiro, MG. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. Braz J Med Biol Res. 2018; 51(2)</p>	
		<p>5ª - Sim, CONSULTA PÚBLICA SOBRE A INCLUSÃO DO MEDICAMENTO SAPROPTERINA No Brasil em 2001 iniciou-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN/MS)1,2, e desde então, mais de 2.000 pacientes portadores desta doença puderam ser diagnosticados e tratados em serviços de referência (SRTN) em cada estado brasileiro. O PCDT da Fenilcetonúria publicado pelo Ministério da Saúde originalmente em 20023 (republicado em 20134) define que o suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é a dieta restrita em alimentos que contenham FAL combinada com um composto protéico isento de FAL (as chamadas Fórmulas de Aminoácidos para Fenilcetonúria - FA). Desta forma, a maioria dos pacientes diagnosticados em nosso país, recebe como tratamento: dieta restrita associada com a utilização diária de FA. Com o tratamento da Fenilcetonúria (FNC) danos neurológicos severos são prevenidos no entanto, déficits no funcionamento cognitivo em pacientes com FNC ainda são observados. Na infância, déficits são observados principalmente em funções executivas (EF) como na memória operacional e raciocínio / planejamento, atenção, e velocidade de processamento5,6. Em adultos, déficits semelhantes vem sendo relatados. Nos pacientes onde há um relaxamento da dieta (falta de adesão integral às recomendações terapêuticas) com o avançar da idade podem surgir efeitos adversos neuro-cognitivos e psiquiátricos como alterações nas funções executivas, ansiedade, depressão e fobias. Assim, é consenso entre os colegas especialistas da Europa6 e América do Norte7 (em recomendações publicadas nos últimos anos) que o paciente mantenha o tratamento por toda sua vida - com as adequações individuais realizadas, respeitando o amplo espectro da deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase (FAL-OH) e as diferentes condições de vida</p>	<p>Clique aqui</p>

de cada um. O manejo terapêutico global da FNC é complexo, não só requerendo aderência à dieta restrita e à proteína livre das FA, mas também exigindo coleta regular de amostras de sangue, registro da ingestão de alimentos e visitas rotineiras ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de seu Estado. A adesão à dieta e à FA são considerados elementos cruciais durante os primeiros anos de vida, e diferentes autores demonstraram que os resultados cognitivos estão intimamente relacionados ao controle dos níveis de fenilalanina (FAL) no sangue nesse período de vida e deve ser mantida até a idade adulta para proteger da disfunção neuropsicológica^{8,9}. Além disso, a dieta restrita de baixa proteína impõe uma grande carga socio-psicológica aos pacientes e suas famílias⁶ e tem sido também associada à não adesão dietética, especialmente em adolescentes e adultos jovens¹⁰. Inúmeros centros de tratamento de FNC relataram grande perda de acompanhamento e diminuição da adesão às recomendações dietéticas quando os pacientes envelhecem¹¹. A má adesão aumenta proporcionalmente com o avançar da idade dos pacientes - nos EUA muitos pacientes adultos encontram-se sem tratamento ou acompanhamento; contrariamente, alguns grupos europeus demonstram que 45% dos pacientes maiores de 16 anos tem níveis de FAL sanguíneas dentro dos valores desejados de controle metabólico¹². A CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da Sapropterina para Fenilcetonúria (FCN), e baseado em alguns argumentos apresentados em seu Relatório de Recomendação, venho através deste documento expressar minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE de sua deliberação, baseada em alguns argumentos que descrevo abaixo. (1) Devemos assinalar que, todas as crianças com TN com FAL elevada deveriam ser avaliadas quanto ao metabolismo das pterinas/BH4 (co-fatores da função adequada da enzima deficitária FAL-OH) - quantificadas no sangue e urina. Alguns destes pacientes podem ser portadores da forma rara da doença, referida como FNC atípica ou HFA não-fenilcetonúrica (CID 10 - E70.1). Vale lembrar que alguns outros defeitos no metabolismo da BH4 não ocasionam elevação da FAL e assim não são diagnosticados através da TN – estes pacientes acabam recebendo diagnóstico clínico e tardio, chegando aos centros de tratamento somente através das graves seqüelas neurológicas que promovem. Sabe-se que o grupo dos pacientes com defeitos das pterinas/BH4 é pequeno (1-3% das HPA), mas diante da gravidade das lesões neurológicas que impõem e da não responsividade ao tratamento habitualmente utilizado para o grupo das HPA, este diagnóstico deveria ser promovido na triagem neonatal⁷, incluindo nosso país. Finalmente, o tratamento para esta forma da doença é a utilização farmacológica de BH4 – no caso, o medicamento Sapropterina¹³. Assim, a decisão inicial deveria ser de um parecer positivo da CONITEC para incorporação do medicamento em pacientes portadores da FNC Atípica (Deficiência de Biopterina). (2) Conforme descrito no Relatório CONITEC (pág 9) – dados do Ministério da Saúde (MS) apontam que em 2005 a frequência da doença é de um paciente em cada 25.326 recém-nascidos brasileiros. Em levantamento realizado no IBGE no ano de 2016, conforme dados de Estatísticas de Registro Civil, tivemos um total de 2 milhões e oitocentos e três mil (2.803.080) recém-nascidos no Brasil, levando a um número presumido de diagnóstico da FNC em torno de 110 pacientes novos somente no ano de 2016. Se multiplicarmos este valor pelos 17 anos de existência do PNTN, deveríamos ter neste período o registro de 1.870 novos casos nos SRTNs. Somado à este valor, acrescentam-se os pacientes diagnosticados previamente à implantação do PNTN/MS, o que permite afirmar que um número em torno de

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>2.500 a 3.000 pacientes portadores de FNC em nosso país. Pensando no conceito de doença rara, salienta-se que a FNC é uma doença com um grupo bastante expressivo de pacientes em nosso país. Este grupo de pacientes merece o tratamento integral de sua doença, garantindo a prevenção completa dos danos neurológicos que possam ocorrer se o sucesso terapêutico não é atingido.(3) Também descrito neste relatório CONITEC (pág 10), a inúmera quantidade de efeitos deléteiros ocasionadas pela FAL elevada em pacientes adultos e gestantes com controle inadequado da doença ou devido ao abandono do tratamento da mesma. Muitos autores foram citados demonstrando que as manifestações clínicas ocorrem de forma diretamente proporcional às elevações da FAL plasmática. Muitas vezes fica difícil avaliar os pacientes adultos precocemente diagnosticados porque as dificuldades globais do tratamento dietético restrito lhes fez abandonar total/parcialmente o tratamento e o seguimento, e também por que o conceito de “dieta para toda a vida” é um conselho relativamente recente (à partir da década de 90)10. Em nosso país, temos poucos estudos publicados sobre o tema, mas podemos afirmar que a taxa de adesão ao tratamento também não é satisfatória e reduz com o avançar da idade dos pacientes. Portanto, qualquer modalidade terapêutica a ser incluída no tratamento (e o Relatório CONITEC sobre a Sapropterina aponta a melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos com o uso deste fármaco), deve ser implementada.(4) Ainda sobre os efeitos dos níveis elevados de FAL nas gestantes, podemos ler no Relatório CONITEC (pág 10) que a FAL elevada é considerada um agente teratogênico, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas, como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais (embriopatia por PKU materna), gerando indivíduos que podem não apresentar respostas de melhora mesmo com a instituição precoce e adequada do tratamento da FNC. Na FNC Materna, a deficiência intelectual é o achado mais consistente de todos, ocorrendo em mais de 90% das crianças que nascem de mulheres que não apresentam bom controle da FAL na gestação - existe uma correlação linear entre os níveis de FAL e a piora da deficiência mental nos filhos12. Para a prevenção da Síndrome da FNC Materna, não somente os níveis de FAL sanguíneos devem ser idealmente controlados desde o período pré-conceptivo e durante toda a gestação, como os níveis de controle de FAL devem ser bastante restritos, em média 60% abaixo dos níveis preconizados para o bom controle de pacientes fenilcetonúricos adultos7. Considerando que para o MS14 a idade reprodutiva considerada para a mulher brasileira fica na faixa etária entre 10 e 49 anos, e considerando o número da estimativa da quantidade pacientes com FNC apresentado no Relatório CONITEC (Tabela 5 pág 40) à partir da faixa etária de 10 anos, será de 1.232 pacientes considerado o total de 2.090 pacientes projetados para o ano de 2019 (em torno de 59% do total). Portanto, diante destes números, a Síndrome da Fenilcetonúria Materna é um quesito de Saúde Pública muito importante a considerar na evolução da história da FNC do Brasil ao avaliar os dados apontados pelo PNTN/MS. O relato da segurança do uso da Sapropterina na gestação, e a demonstração através de diferentes autores da sua eficácia em redução dos níveis de FAL sanguínea (com melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos sob o uso deste fármaco) – dados apontados no Relatório CONITEC sobre a Sapropterina – reforçam o desejo de que a mesma deve ser incluída para promover Teste de Responsividade em meninas Fenilcetonúricas em fase pré-concepcional.(5) Como descrito no Relatório da CONITEC, em estudos de Kure15 e Blau16, já no final da década de 90, demonstrou-se que, mesmo que sem que haja a deficiência de BH4, alguns pacientes HPA com atividade enzimática residual respondem ao</p>	

medicamento Sapropterina (ativação no metabolismo da FAL e Tirosina). E, uma minoria de pacientes com FNC Clássica (atividade enzimática quase nula), também pode se beneficiar do tratamento com BH47.

(6) Ainda não temos o mecanismo fisiopatológico claro da neurotoxicidade da FNC. Duas teorias sobre o mecanismo de ação neurotóxica da hiperfenilalaninemia foram desenvolvidas¹¹. A primeira sugere que, porque a FAL concorre com outros Aminoácidos Neutros de Cadeia Longa (LNAA: por exemplo, Triptofano e Tirosina) para o transporte através da barreira hematoencefálica, os altos níveis de FAL saturam seus transportadores. Como resultado, os pacientes fenilcetonúricos apresentam reduzidas concentrações dos LNAA e dos neurotransmissores resultantes (serotonina, noradrenalina e dopamina), conhecidos por estar envolvidos no funcionamento cognitivo. Na segunda teoria, diz-se que níveis cerebrais elevados de FAL causam neurotoxicidade direta, interferindo com a síntese de proteína cerebral, aumento do turnover da mielina e também inibindo a síntese de neurotransmissores. Os diferentes artigos que referem as vantagens do uso da Sapropterina (além do fato de melhorar a tolerância à FAL, e assim tornar a dieta menos rígida) mostram a melhora neurocognitiva dos pacientes que fazem uso do medicamento⁵. O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está claro, mas a sapropterina parece agir como uma chaperona farmacológica melhorando a função da proteína mutante (maior estabilidade). E, pelo fato de atuar como co-fator de outras hidroxilases (como TIROSINA-OH e TRIPTOFANO-OH, por exemplo), melhora a produção de neurotransmissores e aminas cerebrais, minimizando e/ou suprimindo o risco de efeitos neurocognitivos deletérios nos pacientes⁶.(7) Em 2007 foi aprovada pelo FDA⁷ (em 2009 pela União Européia⁶) a utilização do dicloridato de sapropterina – forma sintética do cofator BH4. Este é inegavelmente o tratamento de escolha para o grupo dos pacientes HPA com deficiência das pterinas. Porém, conforme descrito aqui anteriormente, os pacientes fenilcetonúricos com atividade enzimática residual respondem ao medicamento através da ativação no metabolismo da FAL e Tirosina. E, embora se diga que não existe um grande número de pacientes em uso do medicamento (que possam atestar evidência clínica), em duas grandes publicações recentes, Recomendações para Fenilcetonúria para os Estados Unidos (EUA/2014)⁷ e para os países da União Européia (UE/2017)⁶, existe a afirmação de que pelo menos o Teste de Responsividade à Sapropterina deve ser oferecido a todos os pacientes portadores da doença. Ambas recomendações foram construídas a partir da discussão de especialistas reconhecidos internacionalmente na área e de extensa pesquisa bibliográfica (com avaliação crítica e com classificação de evidências importantes) no uso de todas as recomendações.⁽⁸⁾ Em relação ao Teste de Responsividade à Sapropterina, nem todos os pacientes são responsivos (variação de 25-50%⁷, conforme os diferentes estudos e alterando conforme o tempo de duração do Teste). O grau de responsividade será caracterizado pela extensão da melhoria no controle bioquímico. Havendo melhor controle bioquímico, o paciente tem chance de elevar o seu consumo diário de proteínas, aprimorar sua adesão ao tratamento rígido e evitar o aparecimento de sequelas neuro-cognitivas. Conforme também descrito no Relatório da Conitec (pág 13) apenas dois estudos brasileiros foram publicados, com uma taxa média de responsividade em torno de 30%. É importante salientar, que os estudos brasileiros realizaram Teste com duração de 72h, conforme modelo preconizado pela Recomendação Européia. Portanto, no Relatório CONITEC (pág 42) onde foi realizado o cálculo do impacto financeiro para o Teste, deve ser feito novo cálculo, considerando apenas 72h (e não de sobrecarga de 15 dias, conforme

descreve o Relatório). Também é passível de correção o cálculo de impacto orçamentário comparativo entre o uso terapêutico das Fórmulas de Aminoácidos e da Sapropterina (Tabela 7 – pág 41), considerando-se que ao estimar a população elegível ao tratamento com Sapropterina será em torno de 30% da população total de pacientes considerados (somente os responsivos ao Teste de Sapropterina). Desta forma, o novo custo calculado para o uso de Sapropterina será em torno de 70% inferior aos valores calculados e apresentados no presente Relatório.⁽⁹⁾ Finalmente, o relatório CONITEC afirma que em relação à qualidade de vida (pág 25) somente um estudo aberto, não controlado, avaliou esse desfecho, e que resultados deste estudo são inconclusivos e pouco confiáveis, e mais estudos são necessários para avaliar o impacto do uso de BH4 na qualidade de vida dos pacientes com FNC responsivos ao mesmo. Na publicação da Recomendação Européia para Fenilcetonúria (2017)⁶ afirma-se que existem muito poucos estudos publicados sobre o tema FNC e qualidade de vida (citam apenas 8 estudos, com resultados de boa qualidade de vida). Mas na publicação da Recomendação, os autores do grupo europeu relatam que este resultado favorável contrasta com a visão de pacientes e profissionais que experimentam ou observam o estresse associado à carga da dieta imposta na doença; além disso, os resultados normais relatados podem ser devido ao uso de questionários genéricos ou questionários direcionados aos doentes crônicos, mas não abordam os problemas específicos vivenciados pelos pacientes com FNC. Recentemente¹⁷, publicou-se a aplicação de um questionário específico para a doença e este demonstrou vários impactos negativos da FNC na vida do paciente encontrados em todas as faixas etárias, em particular seu impacto emocional e dificuldades de seu manejo (ansiedade sobre os níveis de FAL no sangue, culpa relacionada à baixa adesão às restrições dietéticas ou ingestão inadequada das FA). Neste ano de 2018, foi publicado um estudo¹⁸ com 105 pacientes de dois diferentes estados brasileiros, e escores mais baixos foram obtidos para quase todas as escalas genéricas de auto-relatos e relatos de pais-familiares de crianças e adolescentes com FNC quando comparados a uma amostra pareada de escolares saudáveis – dado conflitante com os achados da maioria dos estudos realizados em países de alta renda que demonstraram que a qualidade de vida de pacientes fenilcetonúricos é semelhante à da população geral. Os autores do estudo brasileiro afirmam que talvez seus resultados piores comparados com os demais estudos possam ser justificados pela ausência de acesso ao tratamento farmacológico com Sapropterina, que ocasiona aumento da tolerância à FAL e redução da necessidade de fórmulas metabólicas. Como uma sociedade, nós valorizamos a importância do diagnóstico precoce das doenças metabólicas hereditárias através dos Programas de Triagem Neonatal. Esta clareza é baseada na evidência inequívoca de que o início precoce de terapias eficazes oferece às crianças condições metabólicas equilibradas logo no início da vida, garantindo uma evolução livre de complicações das doenças. Porém, num grupo de pacientes como os da Fenilcetonúria onde, somente a dieta/complementos oferecidos não garante a normalidade dos pacientes por toda a vida, outras alternativas terapêuticas devem ser oferecidas. Portanto, baseada em vários pontos levantados no documento aqui firmado, e diante de minha experiência médica profissional de quem trabalha com Triagem Neonatal e Fenilcetonúria há três décadas, encaminho minha resposta à Consulta Pública nº 43/2018 e expresse minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE com o Relatório da CONITEC sobre a deliberação à inclusão do medicamento Dicloridato de Sapropterina como uma nova modalidade de tratamento aos pacientes brasileiros. Acredito que o medicamento deva ser incorporado para todos os

portadores das HPA com deficiência das pterinas e, secundariamente, para os pacientes com outras formas de HPA que tenham sido submetidos ao Teste de Responsividade à Sapropterina e que apresentem melhora bioquímica comprovada (conforme parâmetros definidos de medicina baseada em evidências). Documento Elaborado por Paula Regla Vargas Médica Endócrino Pediatra CREMERS 14.695 Coordenadora do SRTN-RS/PNTN-MSEm resposta à Consulta Pública nº 43 / 2018 CONITEC Setembro 2018 CONSULTA PÚBLICA SOBRE A INCLUSÃO DO MEDICAMENTO SAPROPTERINA No Brasil em 2001 iniciou-se o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN/MS)^{1,2}, e desde então, mais de 2.000 pacientes portadores desta doença puderam ser diagnosticados e tratados em serviços de referência (SRTN) em cada estado brasileiro. O PCDT da Fenilcetonúria publicado pelo Ministério da Saúde originalmente em 2002³ (re-publicado em 2013⁴) define que o suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é a dieta restrita em alimentos que contenham FAL combinada com um composto protéico isento de FAL (as chamadas Fórmulas de Aminoácidos para Fenilcetonúria - FA). Desta forma, a maioria dos pacientes diagnosticados em nosso país, recebe como tratamento: dieta restrita associada com a utilização diária de FA. Com o tratamento da Fenilcetonúria (FNC) danos neurológicos severos são prevenidos no entanto, déficits no funcionamento cognitivo em pacientes com FNC ainda são observados. Na infância, déficits são observados principalmente em funções executivas (EF) como na memória operacional e raciocínio / planejamento, atenção, e velocidade de processamento^{5,6}. Em adultos, déficits semelhantes vem sendo relatados. Nos pacientes onde há um relaxamento da dieta (falta de adesão integral às recomendações terapêuticas) com o avançar da idade podem surgir efeitos adversos neuro-cognitivos e psiquiátricos como alterações nas funções executivas, ansiedade, depressão e fobias. Assim, é consenso entre os colegas especialistas da Europa⁶ e América do Norte⁷ (em recomendações publicadas nos últimos anos) que o paciente mantenha o tratamento por toda sua vida - com as adequações individuais realizadas, respeitando o amplo espectro da deficiência da enzima Fenilalanina Hidroxilase (FAL-OH) e as diferentes condições de vida de cada um. O manejo terapêutico global da FNC é complexo, não só requerendo aderência à dieta restrita e à proteína livre das FA, mas também exigindo coleta regular de amostras de sangue, registro da ingestão de alimentos e visitas rotineiras ao Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) de seu Estado. A adesão à dieta e à FA são considerados elementos cruciais durante os primeiros anos de vida, e diferentes autores demonstraram que os resultados cognitivos estão intimamente relacionados ao controle dos níveis de fenilalanina (FAL) no sangue nesse período de vida e deve ser mantida até a idade adulta para proteger da disfunção neuropsicológica^{8,9}. Além disso, a dieta restrita de baixa proteína impõe uma grande carga socio-psicológica aos pacientes e suas famílias⁶ e tem sido também associada à não adesão dietética, especialmente em adolescentes e adultos jovens¹⁰. Inúmeros centros de tratamento de FNC relataram grande perda de acompanhamento e diminuição da adesão às recomendações dietéticas quando os pacientes envelhecem¹¹. A má adesão aumenta proporcionalmente com o avançar da idade dos pacientes - nos EUA muitos pacientes adultos encontram-se sem tratamento ou acompanhamento; contrariamente, alguns grupos europeus demonstram que 45% dos pacientes maiores de 16 anos tem níveis de FAL sanguíneas dentro dos valores desejados de controle metabólico¹². A CONITEC em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS da Sapropterina para Fenilcetonúria (FCN), e baseado em alguns argumentos

apresentados em seu Relatório de Recomendação, venho através deste documento expressar minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE de sua deliberação, baseada em alguns argumentos que descrevo abaixo.

(1) Devemos assinalar que, todas as crianças com TN com FAL elevada deveriam ser avaliadas quanto ao metabolismo das pterinas/BH4 (co-fatores da função adequada da enzima deficitária FAL-OH) - quantificadas no sangue e urina. Alguns destes pacientes podem ser portadores da forma rara da doença, referida como FNC atípica ou HFA não-fenilcetonúrica (CID 10 - E70.1). Vale lembrar que alguns outros defeitos no metabolismo da BH4 não ocasionam elevação da FAL e assim não são diagnosticados através da TN – estes pacientes acabam recebendo diagnóstico clínico e tardio, chegando aos centros de tratamento somente através das graves seqüelas neurológicas que promovem. Sabe-se que o grupo dos pacientes com defeitos das pterinas/BH4 é pequeno (1-3% das HPA), mas diante da gravidade das lesões neurológicas que impõem e da não responsividade ao tratamento habitualmente utilizado para o grupo das HPA, este diagnóstico deveria ser promovido na triagem neonatal, incluindo nosso país. Finalmente, o tratamento para esta forma da doença é a utilização farmacológica de BH4 – no caso, o medicamento Sapropterina¹³. Assim, a decisão inicial deveria ser de um parecer positivo da CONITEC para incorporação do medicamento em pacientes portadores da FNC Atípica (Deficiência de Biopterina).

(2) Conforme descrito no Relatório CONITEC (pág 9) – dados do Ministério da Saúde (MS) apontam que em 2005 a frequência da doença é de um paciente em cada 25.326 recém-nascidos brasileiros. Em levantamento realizado no IBGE no ano de 2016, conforme dados de Estatísticas de Registro Civil, tivemos um total de 2 milhões e oitocentos e três mil (2.803.080) recém-nascidos no Brasil, levando a um número presumido de diagnóstico da FNC em torno de 110 pacientes novos somente no ano de 2016. Se multiplicarmos este valor pelos 17 anos de existência do PNTN, deveríamos ter neste período o registro de 1.870 novos casos nos SRTNs. Somado à este valor, acrescentam-se os pacientes diagnosticados previamente à implantação do PNTN/MS, o que permite afirmar que um número em torno de 2.500 a 3.000 pacientes portadores de FNC em nosso país. Pensando no conceito de doença rara, salienta-se que a FNC é uma doença com um grupo bastante expressivo de pacientes em nosso país. Este grupo de pacientes merece o tratamento integral de sua doença, garantindo a prevenção completa dos danos neurológicos que possam ocorrer se o sucesso terapêutico não é atingido.

(3) Também descrito neste relatório CONITEC (pág 10), a inúmera quantidade de efeitos deléteiros ocasionadas pela FAL elevada em pacientes adultos e gestantes com controle inadequado da doença ou devido ao abandono do tratamento da mesma. Muitos autores foram citados demonstrando que as manifestações clínicas ocorrem de forma diretamente proporcional às elevações da FAL plasmática. Muitas vezes fica difícil avaliar os pacientes adultos precocemente diagnosticados porque as dificuldades globais do tratamento dietético restrito lhes fez abandonar total/parcialmente o tratamento e o seguimento, e também por que o conceito de “dieta para toda a vida” é um conselho relativamente recente (à partir da década de 90)¹⁰. Em nosso país, temos poucos estudos publicados sobre o tema, mas podemos afirmar que a taxa de adesão ao tratamento também não é satisfatória e reduz com o avançar da idade dos pacientes. Portanto, qualquer modalidade terapêutica a ser incluída no tratamento (e o Relatório CONITEC sobre a Sapropterina aponta a melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos com o uso deste fármaco), deve ser implementada.

(4) Ainda sobre os efeitos dos níveis elevados de FAL nas gestantes, podemos ler no Relatório CONITEC (pág 10) que a FAL elevada é

considerada um agente teratogênico, podendo ocasionar déficit cognitivo, malformações congênitas, como microcefalia, malformações cardíacas, estrabismo e alterações vertebrais (embriopatia por PKU materna), gerando indivíduos que podem não apresentar respostas de melhora mesmo com a instituição precoce e adequada do tratamento da FNC. Na FNC Materna, a deficiência intelectual é o achado mais consistente de todos, ocorrendo em mais de 90% das crianças que nascem de mulheres que não apresentam bom controle da FAL na gestação - existe uma correlação linear entre os níveis de FAL e a piora da deficiência mental nos filhos¹². Para a prevenção da Síndrome da FNC Materna, não somente os níveis de FAL sanguíneos devem ser idealmente controlados desde o período pré-conceptivo e durante toda a gestação, como os níveis de controle de FAL devem ser bastante restritos, em média 60% abaixo dos níveis preconizados para o bom controle de pacientes fenilcetonúricos adultos⁷. Considerando que para o MS¹⁴ a idade reprodutiva considerada para a mulher brasileira fica na faixa etária entre 10 e 49 anos, e considerando o número da estimativa da quantidade pacientes com FNC apresentado no Relatório CONITEC (Tabela 5 pág 40) à partir da faixa etária de 10 anos, será de 1.232 pacientes considerado o total de 2.090 pacientes projetados para o ano de 2019 (em torno de 59% do total). Portanto, diante destes números, a Síndrome da Fenilcetonúria Materna é um quesito de Saúde Pública muito importante a considerar na evolução da história da FNC do Brasil ao avaliar os dados apontados pelo PNTN/MS. O relato da segurança do uso da Sapropterina na gestação, e a demonstração através de diferentes autores da sua eficácia em redução dos níveis de FAL sanguínea (com melhora de adesão dos pacientes fenilcetonúricos sob o uso deste fármaco) – dados apontados no Relatório CONITEC sobre a Sapropterina – reforçam o desejo de que a mesma deve ser incluída para promover Teste de Responsividade em meninas Fenilcetonúricas em fase pré-concepcional.⁽⁵⁾ Como descrito no Relatório da CONITEC, em estudos de Kure¹⁵ e Blau¹⁶, já no final da década de 90, demonstrou-se que, mesmo que sem que haja a deficiência de BH₄, alguns pacientes HPA com atividade enzimática residual respondem ao medicamento Sapropterina (ativação no metabolismo da FAL e Tirosina). E, uma minoria de pacientes com FNC Clássica (atividade enzimática quase nula), também pode se beneficiar do tratamento com BH₄.⁽⁶⁾ Ainda não temos o mecanismo fisiopatológico claro da neurotoxicidade da FNC. Duas teorias sobre o mecanismo de ação neurotóxica da hiperfenilalaninemia foram desenvolvidas¹¹. A primeira sugere que, porque a FAL concorre com outros Aminoácidos Neutros de Cadeia Longa (LNAA: por exemplo, Triptofano e Tirosina) para o transporte através da barreira hematoencefálica, os altos níveis de FAL saturam seus transportadores. Como resultado, os pacientes fenilcetonúricos apresentam reduzidas concentrações dos LNAA e dos neurotransmissores resultantes (serotonina, noradrenalina e dopamina), conhecidos por estar envolvidos no funcionamento cognitivo. Na segunda teoria, diz-se que níveis cerebrais elevados de FAL causam neurotoxicidade direta, interferindo com a síntese de proteína cerebral, aumento do turnover da mielina e também inibindo a síntese de neurotransmissores. Os diferentes artigos que referem as vantagens do uso da Sapropterina (além do fato de melhorar a tolerância à FAL, e assim tornar a dieta menos rígida) mostram a melhora neurocognitiva dos pacientes que fazem uso do medicamento⁵. O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está claro, mas a sapropterina parece agir como uma chaperona farmacológica melhorando a função da proteína mutante (maior estabilidade). E, pelo fato de atuar como co-fator de outras hidroxilases (como TIROSINA-OH e TRIPTOFANO-OH, por exemplo), melhora a produção de

neurotransmissores e aminas cerebrais, minimizando e/ou suprimindo o risco de efeitos neurocognitivos deletérios nos pacientes.⁽⁷⁾ Em 2007 foi aprovada pelo FDA⁷ (em 2009 pela União Européia⁶) a utilização do dicloridato de sapropterina – forma sintética do cofator BH4. Este é inegavelmente o tratamento de escolha para o grupo dos pacientes HPA com deficiência das pterinas. Porém, conforme descrito aqui anteriormente, os pacientes fenilcetonúricos com atividade enzimática residual respondem ao medicamento através da ativação no metabolismo da FAL e Tirosina. E, embora se diga que não existe um grande número de pacientes em uso do medicamento (que possam atestar evidência clínica), em duas grandes publicações recentes, Recomendações para Fenilcetonúria para os Estados Unidos (EUA/2014)⁷ e para os países da União Européia (UE/2017)⁶, existe a afirmação de que pelo menos o Teste de Responsividade à Sapropterina deve ser oferecido a todos os pacientes portadores da doença. Ambas recomendações foram construídas a partir da discussão de especialistas reconhecidos internacionalmente na área e de extensa pesquisa bibliográfica (com avaliação crítica e com classificação de evidências importantes) no uso de todas as recomendações.⁽⁸⁾ Em relação ao Teste de Responsividade à Sapropterina, nem todos os pacientes são responsivos (variação de 25-50%⁷, conforme os diferentes estudos e alterando conforme o tempo de duração do Teste). O grau de responsividade será caracterizado pela extensão da melhoria no controle bioquímico. Havendo melhor controle bioquímico, o paciente tem chance de elevar o seu consumo diário de proteínas, aprimorar sua adesão ao tratamento rígido e evitar o aparecimento de sequelas neuro-cognitivas. Conforme também descrito no Relatório da Conitec (pág 13) apenas dois estudos brasileiros foram publicados, com uma taxa média de responsividade em torno de 30%. É importante salientar, que os estudos brasileiros realizaram Teste com duração de 72h, conforme modelo preconizado pela Recomendação Européia. Portanto, no Relatório CONITEC (pág 42) onde foi realizado o cálculo do impacto financeiro para o Teste, deve ser feito novo cálculo, considerando apenas 72h (e não de sobrecarga de 15 dias, conforme descreve o Relatório). Também é passível de correção o cálculo de impacto orçamentário comparativo entre o uso terapêutico das Fórmulas de Aminoácidos e da Sapropterina (Tabela 7 – pág 41), considerando-se que ao estimar a população elegível ao tratamento com Sapropterina será em torno de 30% da população total de pacientes considerados (somente os responsivos ao Teste de Sapropterina). Desta forma, o novo custo calculado para o uso de Sapropterina será em torno de 70% inferior aos valores calculados e apresentados no presente Relatório.⁽⁹⁾ Finalmente, o relatório CONITEC afirma que em relação à qualidade de vida (pág 25) somente um estudo aberto, não controlado, avaliou esse desfecho, e que resultados deste estudo são inconclusivos e pouco confiáveis, e mais estudos são necessários para avaliar o impacto do uso de BH4 na qualidade de vida dos pacientes com FNC responsivos ao mesmo. Na publicação da Recomendação Européia para Fenilcetonúria (2017)⁶ afirma-se que existem muito poucos estudos publicados sobre o tema FNC e qualidade de vida (citam apenas 8 estudos, com resultados de boa qualidade de vida). Mas na publicação da Recomendação, os autores do grupo europeu relatam que este resultado favorável contrasta com a visão de pacientes e profissionais que experimentam ou observam o estresse associado à carga da dieta imposta na doença; além disso, os resultados normais relatados podem ser devido ao uso de questionários genéricos ou questionários direcionados aos doentes crônicos, mas não abordam os problemas específicos vivenciados pelos pacientes com FNC. Recentemente¹⁷, publicou-se a aplicação de um questionário específico para a

doença e este demonstrou vários impactos negativos da FNC na vida do paciente encontrados em todas as faixas etárias, em particular seu impacto emocional e dificuldades de seu manejo (ansiedade sobre os níveis de FAL no sangue, culpa relacionada à baixa adesão às restrições dietéticas ou ingestão inadequada das FA). Neste ano de 2018, foi publicado um estudo¹⁸ com 105 pacientes de dois diferentes estados brasileiros, e escores mais baixos foram obtidos para quase todas as escalas genéricas de auto-relatos e relatos de pais-familiares de crianças e adolescentes com FNC quando comparados a uma amostra pareada de escolares saudáveis – dado conflitante com os achados da maioria dos estudos realizados em países de alta renda que demonstraram que a qualidade de vida de pacientes fenilcetonúricos é semelhante à da população geral. Os autores do estudo brasileiro afirmam que talvez seus resultados piores comparados com os demais estudos possam ser justificados pela ausência de acesso ao tratamento farmacológico com Sapropterina, que ocasiona aumento da tolerância à FAL e redução da necessidade de fórmulas metabólicas. Como uma sociedade, nós valorizamos a importância do diagnóstico precoce das doenças metabólicas hereditárias através dos Programas de Triagem Neonatal. Esta clareza é baseada na evidência inequívoca de que o início precoce de terapias eficazes oferece às crianças condições metabólicas equilibradas logo no início da vida, garantindo uma evolução livre de complicações das doenças. Porém, num grupo de pacientes como os da Fenilcetonúria onde, somente a dieta/complementos oferecidos não garante a normalidade dos pacientes por toda a vida, outras alternativas terapêuticas devem ser oferecidas. Portanto, baseada em vários pontos levantados no documento aqui firmado, e diante de minha experiência médica profissional de quem trabalha com Triagem Neonatal e Fenilcetonúria há três décadas, encaminho minha resposta à Consulta Pública nº 43/2018 e expresse minha opinião de que DISCORDO PARCIALMENTE com o Relatório da CONITEC sobre a deliberação à inclusão do medicamento Dicloridato de Sapropterina como uma nova modalidade de tratamento aos pacientes brasileiros. Acredito que o medicamento deva ser incorporado para todos os portadores das HPA com deficiência das pterinas e, secundariamente, para os pacientes com outras formas de HPA que tenham sido submetidos ao Teste de Responsividade à Sapropterina e que apresentem melhora bioquímica comprovada (conforme parâmetros definidos de medicina baseada em evidências). Documento Elaborado por Paula Regla Vargas Médica Endocrino Pediatra CREMERS 14.695 Coordenadora do SRTN-RS/PNTN-MSEm resposta à Consulta Pública nº 43 / 2018 CONITEC Setembro 2018 Bibliografia Referendada: 1. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 822. Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Diário Oficial da União 2001 (07/6/2001) 2. Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. J Inher Metab Dis. 2007; 30:615. 3. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 847. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Diário Oficial da União 2002 (31/10/2002) 4. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº. 1307. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Fenilcetonúria. Diário Oficial da União 2013 (22/11/2013) 5. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. Mol Genet Metab. 2010; 99(Suppl 1):S22–326. Wegberg, AMJ; MacDonald, A; Ahring, K; Bélanger-Quintana, A; Blau, N; Bosch, AM; Burlina, A; Campistol, J; Feillet, F; Giżewska, M; Huijbregts, SC; Kearney, S; Leuzzi, V; Maillot, F; Muntau, AC; Rijn, M; Trefz, F; Walter, JH; Spronsen, FJ The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>treatment. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017; 12(162): 3-567. Lockley, J; Andersson, HC; Antshel, KM; Braverman, NE; Burton, BK; Frazier, DM; Mitchell, J; Smith, WE; Thompson, BH; Berry, AS. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline - For the American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee. Genetics in Medicine 2014;16(2):188–200 8. MacDonald A, Van Rijn M, Gokmen-Ozel H, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. J Inher Metab Dis. 2010;33:665–70.9. Bélanger-Quintana A, Burlina A, Harding CO, Muntau AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. Mol Genet Metab. 2011;104(Suppl):9–25.10. National Institutes of Health. Phenylketonuria (PKU): Screening and management. NIH consensus statement (2000) – Pediatrics 2001 – 108: 972-98211. Hofman, DL; Champ, CL; Lawton, CL; Henderson, M; Dye, L. A systematic review of cognitive functioning in early treated adults with phenylketonuria. Orphanet Journal of Rare Diseases (2018) 13:15012. Peillet, F; Spronsen, FJ; Macdonald, A; Trefz, Fk; Demirkol, M; Giovannini, M; Bélanger-Quintana, A; Blau, N - Challenges and Pitfalls in the Management of Phenylketonuria – Pediatrics, 2010 13. Bonzone A, Ferraris S, Baglieri S, Spada M. Treatment of tetrahydrobiopterin deficiencies. In: Blau N, ed. PKU and BH4 Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. Heilbronn, Germany: SPS Verlagsgesellschaft; 2006:612-3714. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: princípios e diretrizes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 201515. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Pediatr. 1999;135(3):375–37816. Trefz FK, Aulela-Scholz C, Blau N. Successful treatment of phenylketonuria with tetrahydrobiopterin. Eur J Pediatr. 2001;160(5):31517. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, 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. 2015;10(1):8018. Vieira-Neto, E; Maia-Filho, HS; Monteiro, CB; Carvalho, LM; Tonon, T; Vanz, AP; Schwartz, IVD; Ribeiro, MG. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. Braz J Med Biol Res. 2018; 51(2)</p>	
10/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Na Avaliação o CONITEC avalia como boa a contribuição que a sapropterina pode trazer ao tratamento do paciente fenilcetonúrico, mas a recomendação é não favorável a incorporação desta substância como ferramenta de controle da fal sanguínea.</p> <p>2ª - Sim, Atendo Pacientes portadores de fenilcetoúria e a dieta restrita é um fator complicador que desmotiva o paciente, em especialmente em situações fisiológicas como a gravidez onde devem ser mantidos valores de fal entre 2 e 6 para evitar malformações.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
10/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Sou psicóloga da rede pública de saúde e atendo pacientes portadores de fenilcetonúria e vejo diariamente o impacto psicológico da alimentação restrita desses pacientes na vida deles. Por tanto entendo que é direito desses pacientes terem acesso a medicação para melhor qualidade de vida.</p> <p>2ª - Sim, Sou psicóloga da rede pública de saúde e atendo pacientes portadores de fenilcetonúria que não tem acesso ao dicloridrato de sapropterina, por conta disso necessitam de uma alimentação muito restrita. Isso causa um forte impacto na vida social desses pacientes de modo que muitos deles na adolescência optam por não participar de encontros coletivos que envolvam alimentação como aniversários e etc, muitos tem vergonha de compartilhar com os amigos que são portadores de uma doença e apesar de trabalharmos a importância de seguirem a risca o tratamento, ainda assim seguem com expectativa de um dia poderem ter uma alimentação menos restrita. Essa oportunidade surgiu com esse medicamento e ressalto que poder ter uma alimentação menos restrita não é um luxo, mas um direito, tendo em vista que viver em sociedade, é um direito de todos. Reafirmo que vejo diariamente o impacto psicológico dessa alimentação restrita desses pacientes na vida deles. Por tanto entendo que é direito desses pacientes terem acesso a medicação para melhor qualidade de vida.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Apesar de saber que o medicamento é de alto custo. Gostaria de lembrar do custo dessa alimentação restrita dos pacientes que está muito acima do valor de alimentos fabricados com farinha branca por exemplo e eu atendo uma população carente que costumam ser sustentadas exclusivamente com um salário mínimo, por tanto ressalto o direito ao acesso ao medicamento, tendo em vista que nós profissionais da área da saúde não só devemos atendê-los, mas também informar de suas necessidades.</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
10/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Concordo com o relatório no que diz respeito à eficácia da medicação mas discordo que tenha efeitos colaterais importantes e que não consiga manter níveis adequados de fenilalanina. Outro ponto são os pacientes portadores de hiperfenilalaninemia do tipo deficiência de BH4 que não tem acesso ao exame para diagnóstico e nem o tratamento adequado com a sapropterina.</p> <p>2ª - Sim, Trabalhei 4 anos no Serviço da FEPE, de referência de triagem neonatal do Paraná e atendia os na época 150 pacientes fenilcetonúricos. Tive a oportunidade de vivenciar um caso que não evoluiu bem apesar da dieta e não era fenilcetonúria e sim deficiência de BH4. A criança só teve o diagnóstico através do auxílio do Dr. Nenad Blau que gentilmente fez o exame de forma gratuita na Suíça. A mesma criança só teve o tratamento adequado após processo judicial no Ministério Público para conseguir a medicação. Dentre os pacientes fenilcetonúricos, mesmo em tratamento adequado, vemos altas taxas de déficit de atenção, depressão e pânico. Atualmente não estou no serviço de referência mas atendo vários pacientes com a doença. Tive oportunidade de testar a medicação Sapropterina em 18 pacientes por 28 dias. Como visto na literatura é uma medicação altamente segura e que realmente tem excelente eficácia nos casos responsivos. A quantidade de efeitos colaterais foi mínima e os pacientes relataram melhora do bem estar e até na concentração e ansiedade. Os benefícios não restringiram a queda da fenilalanina, mas também recuperação da tirosina e dos neurotransmissores. http://mobilecms.bmrn.com/uploads/item/4068/email_file/Lee_Amer_J_Med_Gen_2008_146_2851.pdf http://mobilecms.bmrn.com/uploads/item/4069/email_file/Levy__Lancet_2007_370_504.pdf http://mobilecms.bmrn.com/uploads/item/4072/email_file/Trefz_J_Pediatrics_2009_154_700.pdf http://mobilecms.bmrn.com/uploads/item/4073/email_file/Bilder.pdf https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19323589 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208488 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373161 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274234 http://mobilecms.bmrn.com/uploads/item/3045/email_file/Diag_5_ACMG_Practice_Guidelines__21-10_.pdf https://eorder.sheridan.com/3_0/app/orders/6488/files/assets/basic-html/page-245.html# http://mobilecms.bmrn.com/uploads/item/3434/file/2007_Burton_The_response_of_patients_with_phenylketonuria_and_elevated_serum_phenylalanine_to_treatment_with_oral_sapropterin_dihydrochloride.pdf</p> <p>3ª - Sim, Acredito que realmente possa impactar o SUS a disponibilização da sapropterina mas é importante analisar o impacto dos pacientes mal tratados com dificuldade em adesão à dieta e maior risco de doenças neuropsiquiátricas, retardo mental, osteoporose, baixo rendimento escolar e péssimas oportunidades na idade adulta. Acredito que será possível negociar valores melhores com a Indústria Farmacêutica pelo volume de pacientes e pelo prazo de quebra de patente estando próximo. Ao menos a liberação de sapropterina para os casos mais urgentes como deficiência de BH4 e gestantes seria crucial. Ou ainda, colocar critérios para testar os pacientes e para conseguir a medicação desde que cumpram os requisitos, que façam de forma adequada, etc. Quanto ao pegliase, ainda foi recém aprovado nos Estados Unidos e acredito demorar um bom tempo pra ser liberado pela Anvisa.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>4ª - Sim, Vide acima.</p> <p>5ª - Não</p>	
10/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O BH4 traz benefícios no controle dos níveis de Fenilalanina e aumenta a tolerância a ingestão de proteína o que tem grande impacto na qualidade e vida dos pacientes. Os níveis de fenilalanina também têm relação direto com o funcionamento cerebral, sendo te prejudicado quando os níveis estão elevados. É um tratamento que tem efeitos fisiológicos positivos, muito mais do que o uso das fórmulas.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
10/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo parcialmente da recomendação preliminar. É necessário distinguir a deficiência de fenilalanina-hidroxilase (PAH), que engloba a fenilcetonúria – PKU (clássica, moderada, leve, responsiva à BH4) e a hiperfenilalaninemia leve (hiperfenilalaninemia não PKU), das deficiências de síntese ou regeneração de tetra-hidrobiopterina (BH4), que também cursam com hiperfenilalaninemia, nas decisões de incorporação do medicamento sapropterina no tratamento da fenilcetonúria.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, As deficiências de síntese ou regeneração de BH4 não respondem ao tratamento dietoterápico convencional para PKU, daí serem também denominadas de hiperfenilalaninemia maligna, em razão do aparecimento de sintomas neurológicos, apesar de adesão adequada à dieta restrita em fenilalanina. A BH4 é o cofator das reações de hidroxilação, não somente da fenilalanina, mas também da tirosina e triptofano. Este cofator também está envolvido na biossíntese das catecolaminas, serotonina e óxido nítrico. Assim, a suplementação de BH4 nas hiperfenilalaninemias causadas por deficiência de BH4 em nada se assemelha ao uso deste cofator na PKU, em geral leve e moderada, como co-adjuvante do tratamento dietoterápico. Estima-se que cerca de 2% dos indivíduos com hiperfenilalaninemia apresentam deficiência de BH4. Os defeitos na síntese de BH4 resultam de deficiência de guanosina trifosfato ciclohidrolase (GTPCH). Por sua vez, os defeitos de regeneração de BH4 podem ser causados por deficiência de di-hidropteridina redutase (DHPR) ou por deficiência de pterin-4 acarbinolamina desidratase (PCBD). É importante enfatizar que as deficiências de BH4 são doenças tratáveis. Para que o tratamento tenha sucesso é fundamental a suplementação com BH4 para normalizar os níveis plasmáticos e teciduais de BH4, reduzir os níveis sanguíneos de fenilalanina e restaurar as reações de hidroxilação de tirosina e triptofano, também dependentes de BH4. Além da suplementação de BH4, o tratamento requer reposição dos precursores de neurotransmissores, L-dopa (+carbidopa) e 5-hidroxitriptofano, e suplemento de ácido fólico na deficiência DHPR. A dieta com restrição de fenilalanina pode ser também necessária para normalizar os níveis sanguíneos de fenilalanina. O tratamento deve ser iniciado ainda no período neonatal e mantido por toda a vida. Sendo assim, solicito à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC que considere a utilização da sapropterina para os pacientes com deficiência de BH4, sob pena de deixarmos estes pacientes desprovidos de qualquer outra opção de tratamento.</p>	<p>Clique aqui</p>
10/09/2018	Paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
10/09/2018	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Acredito q medicamento possa trazer aos pacientes uma melhor qualidade de vida ! Não é facil sair com pessoas com restrição alimentar como a dos pacientes com fenilcetonuria, ficamos muito restritos além de ter gasto mensal com alimentos pois não encontramos os mesmos em mercados 'comuns' quem vive isso dia a dia sofre muito e os familiares mais ainda. Espero q Conitec possa se colocar no lugar dos pacientes e tbem dos familiares</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Sim, Se possível podemos fazer relação de gasto mensal com um paciente com fenilcetonuria</p> <p>4ª - Sim,</p> <p>5ª - Não</p>	
10/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. De acordo com os guidelines mundiais de tratamento da fenilcetonuria, o uso do dicloridrato de sapropterina é previsto como parte do tratamento integral do paciente com fenilcetonuria. A não incorporação deste medicamento fere os princípios do SUS e da constituição que diz que "Saúde é direito de todos e dever do Estado".</p> <p>2ª - Sim, Os estudos com pacientes de fenilcetonuria tratados com o cloridrato de sapropterina deomonstram uma melhora dos níveis de fenilalanina possibilitando um melhor controle da doença e consequentemente menos sequelas neurológicas aos pacientes. Além disso, possibilita uma melhora nutricional, podendo o paciente comer mais alimentos com proteína natural, levando a uma melhor nutrição e consequente melhor qualidade de vida e nutrição. Mesmo para pacientes adultos já com sequelas neurológicas, estudos demonstram melhora no comportamento dos pacientes, em suas funções cognitivas levando a uma melhora qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores.</p> <p>3ª - Sim, Dado as evidencias acima, em termos econômicos, teremos menos pacientes com sequelas neurológicas e dariam menos ônus ao estado com saúde e reabilitação.</p> <p>4ª - Sim, O aumento de ingesta de proteína natural, poderia levar a uma menor necessidade de uso das formulas isentas de aminoácidos, levando a um menor gasto. A melhora nutricional dos pacientes levaria a melhor imunidade, menos doenças e internações. Além disso, a não incorporação ao SUS, com diretrizes bem definidas dos pacientes que se beneficiariam com o medicamento, poderia levar a uma judicialização do mesmo. Com a judicialização, pacientes que não se beneficiariam com o medicamento, poderiam acabar usando a medicação, gerando um onnus ainda maior ao estado, já que não apenas os responsivos poderiam conseguir o medicamento, mas aqueles que não teriam indicação.</p> <p>5ª - Sim, O estado não pode negar aos seus usuários um medicamento sabidamente recomendado pelos melhores guidelines existentes, com benefícios evidentes aquelaes que seriam responsivos ao tratamento. Sugiro a incorporação do medicamento e elaboração de diretrizes bem definidas daqueles pacientes que poderão usufruir do mesmo, através da realização de genotipagem, teste de resposta para inicio do medicamento e teste terapêutico, com comprovação de melhora clinica, laboratorial, e/ou de melhora nutricional para manutenção do mesmo.</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
10/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. Acho que são necessários um maior número de estudos para conclusões definitivas. Cada caso deve ser avaliado individualmente para a indicação da medicação, isto é em casos selecionados.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
10/09/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O tratamento com a incorporação de sapropterina aos pacientes diagnosticados com fenilcetonúria tem sido um avanço ao tratamento relacionado ao controle clínico, redução dos avanços no atraso do desenvolvimento psicomotor com déficit cognitivo e melhora da qualidade de vida.</p> <p>2ª - Sim, Na experiência clínica observamos na maioria dos casos a baixa tolerância, onde a necessidade de restrições alimentares severas pode comprometer o estado nutricional, saúde mental e proposta terapêutica com a sapropterina mostra-se favorável ao tratamento da doença.</p> <p>3ª - Sim, O tratamento consiste em uma dieta adequada com alimentos naturais e ou modificados com baixo teor de fenilalanina. O acesso a esses alimentos modificados com baixo teor de proteína, muitas vezes necessários para flexibilizar a dieta. mas é problemático porque eles costumam mais caro dificultando o tratamento.</p> <p>4ª - Sim, Quanto ao impacto orçamentário, o mais importante é ressaltar que o tratamento pode aumentar o percentual de melhora no tratamento, mostra-se seguro eficaz. Lembrando da integralidade e acesso a medicação e saúde</p> <p>5ª - Sim, A incorporação da medicamento é importante ferramenta terapêutica do processo de saúde doença.</p>	