

Sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria

Nº 402

Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria

Brasília – DF
(2018)



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

Grupo elaborador do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de fenilcetonúria

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Ivan Ricardo Zimmermann - DIRETOR SUBSTITUTO DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sistema de Hidroxilação da Fenilalanina.....	11
Figura 2: Fluxograma de tratamento da FNC conforme PCDT, 2013	14
Figura 3: Preço unitário praticado para o dicloridrato de sapropterina (Kuvan® - comprimidos para solução, 100 mg) no Brasil e no exterior.	40

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Classificação dos tipos de hiperfenilalaninemia por atividade deficiente da Fenilalanina Hidroxilase	10
Quadro 2: Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.....	17
Quadro 3: Medicamento potencial para fenilcetonúria	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	17
Tabela 2: Estratégia de busca.....	18
Tabela 3: Desfechos de relevância definidos a priori e estudos que os avaliaram.....	19
Tabela 4: Países e páginas da internet utilizadas na busca de preços internacionais.	39
Tabela 5: Estimativa da quantidade de pacientes recebendo tratamento pelo SUS de 2019 a 2023 estratificada pela idade/faixa etária e peso médio.....	41
Tabela 6: Recomendação diária de ingestão de fórmula metabólica isenta de fenilalanina pelo PCDT de fenilcetonúria.....	42
Tabela 7: Custo de tratamento anual por paciente de tratamento com fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina e dicloridrato de sapropterina.....	43
Tabela 8: Impacto Orçamentário do Cenário Referência.....	44
Tabela 9: Custo anual do teste de responsividade do Cenário Base	44
Tabela 10: Pacientes em tratamento com fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina e dicloridrato de sapropterina no Cenário base.	45
Tabela 11: Impacto orçamentário incremental da incorporação de dicloridrato de sapropterina no Cenário base.....	46
Tabela 12: Valores considerados na análise de sensibilidade.....	47
Tabela 13: Resultados da análise de sensibilidade de Impacto Orçamentário Incremental para o primeiro ano após incorporação.....	48
Tabela 14: Resultados da análise de sensibilidade de Impacto Orçamentário Incremental para cinco anos após incorporação.....	48
Tabela 15: Síntese dos estudos sobre o efeito da forma sintética de BH4 nos desfechos selecionados.....	71
Tabela 16: Síntese das revisões sistemáticas sobre o efeito da SAPROPTERINA nos desfechos selecionados.....	85
Tabela 17: Avaliação das evidências pelo método GRADE.	87



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO.....	3
2.	APRESENTAÇÃO	5
3.	RESUMO EXECUTIVO	6
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	10
5.	A TECNOLOGIA.....	14
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	17
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	52
8.	CONSULTA PÚBLICA	53
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL	64
10.	DECISÃO	65
11.	REFERÊNCIAS	66
	ANEXO I.....	71
	ANEXO II.....	85
	ANEXO III.....	87



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório foi elaborado como parte da conduta de revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de fenilcetonúria e tem por objetivo avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário do medicamento sapropterina (Kuvan®) para tratamento da fenilcetonúria, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) e posterior atualização do PCDT.



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dicloridrato de sapropterina (Kuvan®)

Indicação: Fenilcetonúria (FNC)

Demandante: Grupo elaborador do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de FNC.

Introdução: A FNC por deficiência de fenilalanina hidroxilase (FAH) é uma doença de padrão de herança autossômico recessivo, sendo classificada em FNC clássica, FNC leve ou hiperfenilalaninemia (HFA) não-FNC. A fenilalanina (FAL) é um aminoácido essencial, metabolizado no fígado pela enzima FAH e convertida no aminoácido tirosina (TIR). A não conversão de FAL em TIR leva ao aumento dos níveis plasmáticos de FAL e redução dos níveis de TIR. A doença não tratada caracteriza-se por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, retardo mental e crises convulsivas. O principal tratamento consiste em dieta restrita em FAL e uso de fórmula metabólica rica em aminoácidos, vitaminas e minerais e isenta em FAL. Embora não sejam deficientes em tetrahydrobiopterina (BH4), aproximadamente 30% dos pacientes com deficiência de FAH respondem à administração de BH4 com aumento do metabolismo de FAL para TIR. Dicloridrato de sapropterina é a forma sintética do BH4 e administrado por via oral.

Pergunta: O uso de dicloridrato de sapropterina, isolado ou associado à dieta e uso de fórmula metabólica é eficaz e seguro quando comparado ao uso de dieta e fórmula metabólica sem BH4 em pacientes com FNC ?

Evidências científicas: Foram incluídos 4 ensaios clínicos randomizados (ECR) e 8 ensaios clínicos abertos prospectivos. Os estudos, na sua grande maioria, incluíram pequeno número de pacientes dada a prevalência da FNC, os quais, possuíam idades (crianças, adolescentes e adultos) e manifestações fenotípicas (FNC clássica e leve) variáveis. Foram identificadas duas revisões sistemáticas. Entretanto, a que não apresentou meta-análise não foi considerada, pois priorizou-se relatar os dados dos estudos primários. Mesmo a segunda revisão sistemática com meta-análise incluiu somente 2 estudos e para a grande maioria dos desfechos considerados não foi possível estimar uma única medida de associação. Os 2 estudos dessa revisão sistemática também foram considerados individualmente no presente parecer. A maioria dos ensaios clínicos investigou prioritariamente o desfecho nível de FAL plasmática, com amostras compostas por adultos, adolescentes ou crianças. Tais estudos demonstraram que, em pacientes com FNC responsivos à sapropterina, o tratamento, na maioria das vezes em conjunto com a dieta, reduziu substancialmente a concentração plasmática de FAL, oferecendo, assim, um melhor controle dos



níveis plasmáticos da mesma. Os ensaios clínicos que avaliaram o desfecho tolerância à FAL, em menor número, demonstraram um aumento dessa tolerância o suficiente para permitir uma dieta menos restritiva ou, em alguns casos, substituí-la (descontinuação da dietoterapia). Os principais eventos adversos descritos foram sintomas relacionados ao sistema nervoso (ex.: cefaleia, enxaqueca, dificuldade de concentração) e distúrbios gastrointestinais (vômito, diarreia, gastroenterite). De modo geral, os achados apontam para um perfil de segurança aceitável para doses que não ultrapassem valores de 20 mg/kg/dia, sendo avaliada na grande maioria dos estudos ainda por um curto espaço de tempo. Eventos adversos após mais de um ano de tratamento são menos estudados, ainda que alguns estudos tenham apresentado seguimentos longos, como 2 e 7 anos. Uma vez que a evidência disponível para os desfechos de benefício de maior relevância foi de qualidade moderada, existe recomendação fraca a favor da inclusão da sapropterina no SUS como tratamento complementar na FNC para pacientes responsivos à mesma.

Experiência internacional: A agência canadense CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) recomendou a incorporação da sapropterina, em conjunto com uma dieta restrita em FAL (dieta com baixo proteína e fórmula metabólica), com o objetivo de reduzir os níveis de FAL no sangue em pacientes com FNC responsivos ao BH4, conforme seguintes critérios: a) Dieta com baixo teor de proteínas e fórmula nutricional em conformidade com o tratamento com sapropterina; b) Níveis de FAL sanguínea sustentada em pelo menos 360 $\mu\text{mol/L}$ (medido minimamente duas vezes em um intervalo de 1 mês) ou redução sustentada de 30% dos níveis de FAL em relação à linha de base (se o nível de linha de base for inferior a 1200 $\mu\text{mol/L}$) ou redução sustentada de 50% dos níveis de FAL em relação à linha de base (se o nível de linha de base for superior a 1200 $\mu\text{mol/L}$); c) Aumento comprovado de tolerância à dieta protéica conforme metas estabelecidas entre o paciente e o médico; d) Acompanhado por médico especialista em doenças metabólicas e; e) Redução superior a 80% do preço proposto. Portugal, desde 2014, determina que pacientes que utilizem medicamentos destinados ao tratamento da HFA na FNC e na deficiência de BH4 se beneficiam de um regime especial de coparticipação. A Austrália prevê o uso de sapropterina somente para pacientes do HFA por deficiência de BH4. Na Escócia a sapropterina não é recomendada para uso no NHS *Scotland* para o tratamento da HFA em pacientes adultos e pediátricos com FNC ou para o tratamento da de pacientes adultos e pediátricos com deficiência de BH4. Na Inglaterra não é previsto o uso de sapropterina no tratamento da FNC.

Avaliação de impacto orçamentário: Foi elaborado um modelo de impacto orçamentário para estimar os possíveis gastos decorrentes da incorporação do dicloridrato de sapropterina para



tratamento da FNC no SUS em um horizonte temporal de 5 anos (2019 até 2023). Levando em consideração o custo anual das intervenções e a projeção do número de pacientes por intervenção, a incorporação da sapropterina geraria um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 79,3 milhões em 2019 e R\$ 299,7 milhões após 5 anos (2019 a 2023). A análise de sensibilidade univariada estimou que o impacto orçamentário incremental da incorporação do dicloridrato de sapropterina pode variar de aproximadamente R\$ 66,4 a R\$ 102,58 milhões no primeiro ano e de R\$ 251 a R\$ 388 milhões ao longo dos cinco anos após a incorporação no SUS.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foi identificado um medicamento de substituição enzimática, Pegvaliase (PAL-PEG), em fase 3 de pesquisa clínica, com registro aprovado no FDA em 2018.

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 FNC. Considerou-se que não foram apresentadas novas e robustas evidências ou argumentos que respaldem a tecnologia. Além disso, os membros ressaltaram o alto custo da tecnologia frente à incerteza do benefício que ela representa. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 43/2018 foi realizada entre os dias 21/08/2018 a 10/09/2018. Foram recebidas 919 contribuições, sendo 63 (6,9%) pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 856 (93,1%) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Das 63 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 42 (67%) discordaram totalmente, dezessete (27%) discordaram parcialmente, um (2%) concordou totalmente e três (5%) concordou parcialmente da recomendação preliminar da CONITEC. Das 856 contribuições, 30 (4%) e quatro (1%) concordaram totalmente e parcialmente com a recomendação preliminar da CONITEC, respectivamente. Do restante, 105 (12%) discordaram parcialmente e 717 (84%) discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela consulta pública o plenário recomendou a incorporação do dicloridrato de sapropterina para o tratamento de mulheres com fenilcetonúria, com teste de responsividade positivo ao medicamento, e que estejam no período pré-concepcional ou em período gestacional, mediante negociação de preço e conforme protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

Recomendação final da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, no dia 8 de novembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS do



dicloridrato de sopropterina para o tratamento de mulheres com Fenilcetonúria, com teste de responsividade positivo ao medicamento, e que estejam no período pré-concepcional ou em período gestacional. Foi assinado aos 08 (oito) dias do mês de novembro de 2018 registro de deliberação nº 390/2018 pela incorporação do medicamento dicloridrato de sopropterina ao SUS.

Decisão: Incorporar o dicloridrato de sopropterina no tratamento da fenilcetonúria mediante negociação de preço e conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 78, publicada no DOU nº 241, seção 1, página 77, em 17 de dezembro de 2018.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A hiperfenilalaninemia (HFA) é definida como o aumento dos níveis séricos do aminoácido fenilalanina (FAL) acima de 120 mmol/l (2 mg/dL). A HFA primária ocorre pela atividade deficiente de FAH (código identificador da enzima: EC 1.14.16.1; FAH) (98% dos casos), ou por defeito na produção ou biossíntese da tetrahydrobiopterina (BH4), um cofator necessário para a ação da FAH (2% dos casos) (1). HFA também pode ocorrer como alteração secundária à prematuridade (HFA transitória), às doenças hepáticas, como galactosemia e tirosinemia, e ao uso de alguns medicamentos, como trimetoprim e metotrexato (2).

A HFA por deficiência de FAH tem padrão de herança autossômica recessiva e ocorre devido à presença de mutações patogênicas bialélicas no gene *FAH*, localizado no cromossomo 12q22-q24 (1, 3). Aproximadamente 900 mutações foram identificadas neste gene (4). A classificação de HFA por deficiência de FAH não é simples, e pode ser realizada com base nos níveis séricos de FAL e na tolerância à ingestão de FAL, em fenilcetonúria (FNC) clássica, FNC leve, HFA Não-FNC (Quadro 1) (5):

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE HIPERFENILALANINEMIA POR ATIVIDADE DEFICIENTE DA FENILALANINA HIDROXILASE

FNC Clássica: níveis plasmáticos de FAL >1200 mmol/L (FAL >20 mg/dL) sem tratamento.
FNC Leve: níveis plasmáticos de FAL entre 360–1200 mmol/L (FAL entre 6–20 mg/dL) sem tratamento.
HFA Não-FNC: níveis plasmáticos de FAL entre 120–360 mmol/L (FAL 2–6 mg/dL) sem tratamento.

Fonte: Adaptado de Levy, 2016 (5).

O diagnóstico de FNC deve ser feito no período neonatal (1). O Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), de 1990, determinou que hospitais e outros estabelecimentos de atenção à saúde façam exames que visem o diagnóstico e terapia de anormalidades no metabolismo do recém nascido (RN), como também a orientação dos pais (6). Em 2001, foi criado e implantado o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) e a triagem para FNC faz parte do programa desde seu início (7).

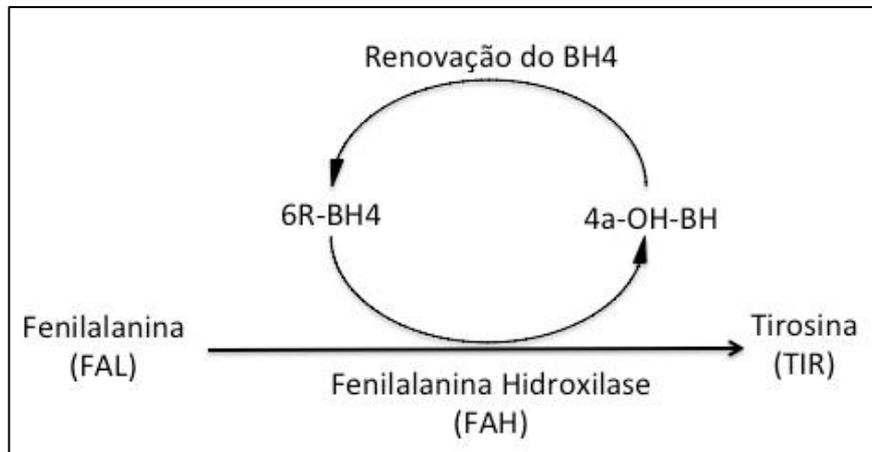
A prevalência de FNC varia de acordo com a população analisada, sendo influenciada por fatores genéticos e pela eficácia dos programas de triagem neonatal (8). A doença apresenta



prevalência global média de 1:15.000 nascidos vivos, sendo a maior prevalência observada na Turquia, de 1:2.600, Irlanda, com 1:4.500, Leste Asiático, 1:10.000, seguidos por Japão, 1:143.000 e na Finlândia, em judeus Ashkenazi, com uma proporção de 1:200.000 (9). Dados apresentados por Carvalho, referentes ao ano de 2005, incluindo informações referentes aos serviços de triagem neonatal dos 27 estados brasileiros, encontrou uma incidência de 1:25.326 (10). Segundo o MS, 94 novos casos de FNC foram diagnosticados em 2016 no Brasil, por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal.

A FAL é um aminoácido essencial ao ser humano, sendo metabolizada no fígado pela FAH e convertida no aminoácido tirosina (TIR). A não conversão de FAL em TIR leva ao aumento dos níveis plasmáticos de FAL e redução dos níveis de TIR. A FAL plasmática é convertida em metabólitos derivados, como fenilacetato, fenilpiruvato e fenilactato, que terão sua concentração aumentada e posteriormente serão excretados na urina. A redução da formação de TIR leva a diminuição na produção de catecolaminas, tais como epinefrina e norepinefrina, L-dopa, dopamina e melanina (1). Para que a FAL seja metabolizada, a FAH necessita de um cofator chamado BH4 (11) (figura 1).

FIGURA 1: SISTEMA DE HIDROXILAÇÃO DA FENILALANINA



A doença, quando não tratada, possui apresentação clínico-laboratorial heterogênea, sendo os indivíduos com FNC afetados de maneira progressiva e irreversível, especialmente durante os períodos da infância e adolescência, no qual ocorre maior desenvolvimento. O quadro clínico da FNC caracteriza-se por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, problemas neurológicos, tais como epilepsia (25%), tremor (30%), espasticidade (5%) e anormalidades eletroencefalográficas (80%), déficit cognitivo irreversível (Quociente de Inteligência ≤ 50), padrão



de comportamento autista, hipopigmentação devido à diminuição da síntese de melanina, agitação, odor característico na urina devido à excreção de ácido fenilacético, microcefalia e diminuição do crescimento (12). Em adultos com controle inadequado da doença, ou quando ocorre interrupção do tratamento, o quadro clínico pode, ainda, incluir tremores, crises convulsivas e dificuldade de concentração. 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 (13). As concentrações de FAL plasmática devem, idealmente, ser mantidas entre 2 e 6 mg/dL da pré-concepção em diante. A manutenção dessas concentrações requer uma educação contínua durante a pré-adolescência, adolescência e idade adulta. As estratégias anticonceptivas só devem ser descontinuadas depois que as concentrações estáveis de FAL dentro da faixa alvo foram alcançadas durante pelo menos 2 semanas, evitando assim concentrações sustentadas de FAL acima ou abaixo da faixa alvo (14).

4.2 Tratamento recomendado

O diagnóstico e o início do tratamento precoce levam a excelentes resultados no tratamento da FNC (15).

A principal forma de tratamento para essa condição consiste em dieta restrita em FAL e uso de fórmula metabólica rica em aminoácidos, vitaminas, minerais e isenta em FAL (14, 16, 17). A tolerância à FAL dietética pode ser estabelecida a partir da capacidade que o paciente apresenta de metabolizar FAL em TIR, a fim de manter os níveis séricos de FAL dentro dos valores alvo em tratamento, ou seja, é definida pela quantidade de FAL dos alimentos que o paciente tolera ingerir diariamente, mantendo os níveis de FAL plasmática dentro dos níveis alvo de tratamento (18).

O objetivo da terapia nutricional é deixar os níveis séricos de FAL dentro dos níveis terapêuticos, evitando o desenvolvimento do quadro clínico ou o agravamento das manifestações clínicas, devendo ter início imediatamente após o diagnóstico e ser realizada por toda a vida (19, 20). O tratamento consiste em uma dieta de baixa concentração de FAL, capaz de manter baixa concentração plasmática desse aminoácido. Entretanto, como a FAL é um aminoácido essencial, é necessário consumo suficiente da mesma para satisfazer as necessidades para o crescimento. Por



isso, é imprescindível a avaliação frequente da concentração da FAL no sangue (16). Normalmente, são retirados da dieta os alimentos com alto teor de proteína, como carnes e ovos, e, para suprir o consumo de FAL necessário diário, são recomendados alimentos com teor médio de FAL, como batatas e arroz. Por fim, a dieta consiste também em produtos com baixo teor de FAL, como a maioria das frutas e verduras (21).

Durante o tratamento, a recomendação de ingestão de FAL diária é determinada conforme idade e tolerância a FAL, e pode variar entre os indivíduos. Formas menos graves de HFA (2–6 mg/dL) não necessitam necessariamente de tratamento dietético (22).

Para que as necessidades nutricionais sejam atingidas é necessária suplementação com fórmula metabólica que compreende macronutrientes, especialmente proteína presente sob a forma de aminoácidos, e micronutrientes necessários para o desenvolvimento do paciente. A fórmula metabólica é responsável por suprir de forma parcial ou até totalmente as recomendações nutricionais do indivíduo, sem que quantidades excessivas de FAL sejam ingeridas (23).

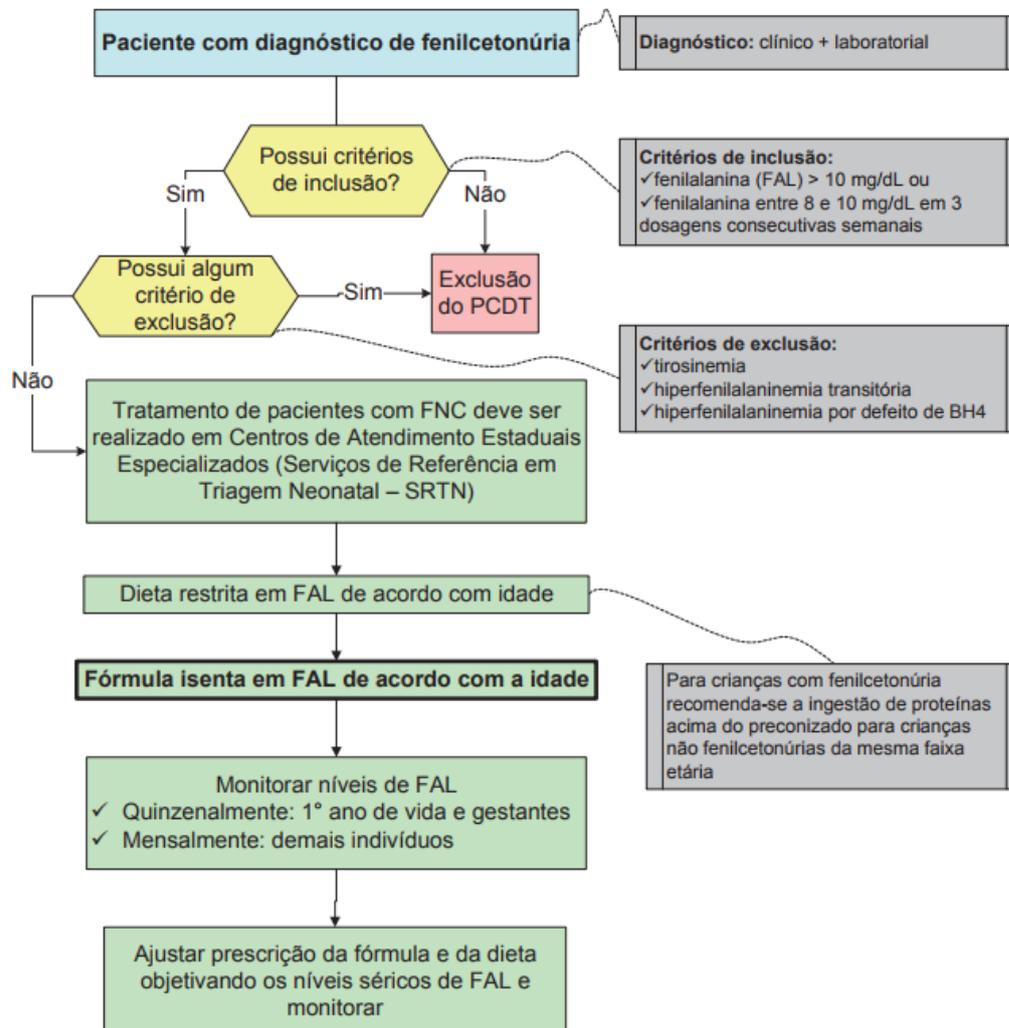
Pelas restrições e mudanças diéticas impostas pelo tratamento, a adesão é um dos fatores críticos a serem abordados em relação a esses pacientes (24). Sabe-se que a adesão ao tratamento promove melhor resultado em longo prazo no que diz respeito ao crescimento, desenvolvimento, comportamento e cognição dos pacientes com FNC (25).

O adequado controle metabólico, ou seja, a manutenção das concentrações de FAL plasmática dentro dos valores recomendados, é fundamental para o sucesso do tratamento e para evitar complicações clínicas. Contudo, as limitações dietéticas impostas pelo tratamento e sua pobre palatabilidade podem levar a dificuldades de adesão ao tratamento pelo paciente e familiares, gerando piora no controle metabólico (19, 26). Por isso, algumas terapias estão sendo utilizadas como adjuvantes no tratamento dos pacientes com FNC, como a suplementação com sapropterina (forma sintética do BH4), onde pacientes responsivos a mesma podem apresentar diminuição dos níveis de FAL plasmáticos e/ou melhora da tolerância à FAL da dieta (27). Sapropterina pode ser especialmente importante em períodos em que um adequado controle metabólico é fundamental, como durante a gestação(28-30). Ressalta-se a importância de determinação da responsividade previamente ao uso na gestação (29)

No PCDT do MS para FNC é previsto o uso de dieta restrita em FAL e suplementação com fórmula metabólica isenta em FAL (Figura 2) (31).



FIGURA 2: FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA FNC CONFORME PCDT, 2013



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O dicloridato de sapropterina é a forma sintética do BH4 e, dentre as enzimas conhecidas que utilizam o BH4 como cofator, citam-se as seguintes: FAH, tirosina hidroxilase (EC 1.14.16.3; TH), triptofano hidroxilase (EC 1.14.16.4; TPH), óxido nítrico sintase (EC 1.14.13.39; NOS), gliceril éter monooxigenase (EC 1.14.16.5; GEMO) (32)(33).

Embora não sejam deficientes em tetrahydrobiopterina endógena (produzida pelo organismo), alguns pacientes com deficiência de FAH, que possuem alguma atividade enzimática



residual, respondem à administração de BH4 com aumento do metabolismo de FAL para TIR. O mecanismo pelo qual a atividade de FAH residual aumenta não é claro, mas o BH4 pode atuar como um chaperona farmacológica (proteína auxiliar da enzima), levando a uma melhora no dobramento e aumento da estabilidade da proteína mutante (22).

Desde a publicação de Kure *e cols.* (35), que relatou os primeiros pacientes com FNC cujos níveis de FAL diminuíram com a administração de BH4, vários estudos têm sido realizados com o intuito de confirmar a eficácia e a segurança desse medicamento, o qual já se encontra aprovado para uso pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (36), *European Medicines Agency* (EMA) (37) e ANVISA.

Geralmente, os pacientes são pesquisados em relação à possível responsividade e, caso haja indicação de que sejam responsivos (ou seja, de que haja diminuição dos níveis de FAL associada à administração de BH4), a suplementação com BH4 é iniciada. Os estudos têm utilizado diferentes protocolos para avaliar a responsividade: diferentes doses de BH4 (10 ou 20 mg/kg/dia, em uma dose única ou distribuída durante o dia); o período de avaliação do teste varia de algumas horas, para semanas ou até meses; o ponto-de-corte de variação de FAL definido para determinar a responsividade também sofre variação, sendo mais frequentemente adotado como critério uma redução de FAL maior ou igual a 30% em relação à FAL basal após 24 horas da administração do BH4 (38-52).

A prevalência de responsividade ao BH4 varia entre estudos de 20 – 62 % (33). Dados de 2 estudos brasileiros avaliando a responsividade ao BH4 de pacientes com FNC clássica e leve indicaram presença de responsividade em 27,7% (55) e 33,3% pacientes (56).

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio ativo: Dicloridrato de sapropterina

Nome comercial: Kuvan®

Apresentação: comprimido (cp) solúvel 100mg frasco com 30 cp e 120 cp

Detentor do registro: Collect Importação e Comércio Ltda.

Fabricante: Excella gmbh. – Alemanha; Ares trading Uruguay S.A. – Uruguai



Indicação aprovada na Anvisa: Kuvan® é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes adultos e pediátricos com fenilcetonúria, que se mostraram responsivos a este tratamento, e em pacientes adultos e pediátricos com hiperfenilalaninemia (HFA) com deficiência de tetrahydrobiopterina (BH4), que se mostraram responsivos a este tratamento.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes adultos e pediátricos com fenilcetonúria que se mostraram responsivos a este tratamento.

Posologia e Forma de Administração: O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência em FNC. A dose inicial de Kuvan® em pacientes adultos e pediátricos com FNC é de 10 mg/kg de peso corporal, em dose única diária e pode ser ajustada entre 5 e 20 mg/kg de peso corporal por dia para atingir e manter os níveis adequados de fenilalanina no sangue, conforme definido pelo médico. Para pacientes adultos, o número prescrito de comprimidos devem ser colocados em um copo com 120 a 240 mL de água e agitados até completa dissolução. Para pacientes pediátricos, os comprimidos devem ser dissolvidos em até 120 mL. O medicamento deve ser administrado em uma única dose diária, com uma refeição – para aumentar a absorção – na mesma hora todos os dias (de preferência pela manhã).

Para a determinação de resposta à sapropterina, os níveis plasmáticos de FAL devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento e após uma semana de administração. A monitorização deve ser continuada semanalmente até que se atinja uma resposta satisfatória com redução $\geq 30\%$ nos níveis de FAL ou com a obtenção dos objetivos terapêuticos. Os pacientes que não obtiverem resposta satisfatória durante o período de um mês são considerados não responsivos e o tratamento com sapropterina deve ser suspenso.

Contraindicações: Hipersensibilidade à sapropterina ou a qualquer dos excipientes

Precauções: Pacientes em tratamento com sapropterina devem manter uma dieta restrita em fenilalanina e devem ser submetidos regularmente a uma avaliação clínica (níveis de fenilalanina e de tirosina no sangue, aporte nutricional e desenvolvimento psicomotor). Monitorar os pacientes para os sinais e sintomas da gastrite. Em mulheres grávidas, sapropterina deverá ser considerada com cautela e apenas se o controle dietético rigoroso não reduzir adequadamente os níveis séricos de FAL (**Categoria de risco B**). Contraindicado em lactantes e crianças menores de 4 anos.



Eventos adversos: Reação muito comum ($\geq 10\%$): Cefaleia, rinorreia, diarreia, vômito e dor abdominal. Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): dor faringolaríngea, congestão nasal, tosse, hipofenilalaninemia. Reações adversas foram identificadas durante o uso pós-comercialização: Hipersensibilidade (incluindo reações alérgicas graves e erupção cutânea), dispepsia, gastrite, náusea, dor esofaríngea, dor orofaríngea e faringite.

5.3 Preço para incorporação:

QUADRO 2: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço Máximo de Venda ao Governo PMVG 18% *	Preço praticado em compras públicas**
Comprimido 100 mg	R\$ 84,04	R\$ 65,47

*Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, [Lista atualizada em 11/07/2018].

**Compra realizada pelo DLOG em 30/05/2018 identificada no SIASG via banco de preços em saúde (BPS), acesso em [20/07/2018] [acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>]

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é avaliar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário do dicloridrato de sapropterina (Kuvan®) para fenilcetonúria, realizado pelo grupo elaborador do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT), visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1 Evidência clínica

Foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na tabela 1 abaixo:

TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Crianças e adultos com FNC
Intervenção	Dicloridrato de sapropterina (Tetrahidbiopterina; BH4) + dieta e fórmula metabólica OU Dicloridrato de sapropterina (Tetrahidbiopterina; BH4)
Comparação	Dieta e fórmula metabólica sem BH4
Desfechos (outcomes)	De maior relevância (n=6): tolerância à FAL, qualidade de vida, inclusão na sociedade, tratamento na gestação, desenvolvimento neuropsicomotor/alteração comportamental e segurança. De menor relevância (n=1): nível de FAL



Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, ECR abertos e EC não-randomizados, estudos não controlados
-----------------------	--

FAL= fenilalanina

Pergunta: O uso de dicloridrato de sapropterina em pacientes com FNC, isolado ou associado à dieta e uso de fórmula metabólica, é eficaz e seguro quando comparado ao uso de dieta e fórmula metabólica sem BH4?

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Embase* e base de estudos da *Cochrane*. Além disso, a pesquisa foi suplementada com busca manual de referências dos estudos incluídos. A data de acesso às bases para a realização das buscas foi 08 de agosto de 2017, e foram considerados apenas estudos em humanos, sem restrição de idioma. As estratégias de busca utilizadas são descritas na tabela 2.

Os critérios de inclusão dos estudos foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECR) nos quais a sapropterina fosse utilizada para o tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de FNC. Por se tratar de doença rara, caso fossem identificados menos de cinco estudos preenchendo o critério anterior, incluir-se-iam estudos com menor poder: ECR abertos e EC não-randomizados, controlados ou não, desde que a amostra de pacientes fosse igual ou superior a cinco.

Foram prontamente excluídos estudos *in-vitro* ou em modelos animais, revisões não-sistemáticas, opiniões de especialistas ou estudos com delineamento diferente daquele previsto nos critérios de inclusão (por exemplo, estudos retrospectivos). Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de relevância para a elaboração deste PTC, foram incluídos no texto. Na tabela 2 é apresentado o resultado da busca.

TABELA 2: ESTRATÉGIA DE BUSCA

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados	Incluídos
MEDLINE (PubMed)	(Phenylketonuria OR HyperPhenylalaninemia OR FNC) AND (sapropterin OR tetrahydrobiopterin OR BH4) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]))	45	43	13
Embase	('Phenylketonuria'/exp OR Phenylketonuria) AND ('tetrahydrobiopterin'/exp OR 'tetrahydrobiopterin' OR 'sapropterin'/exp OR 'sapropterin')	75	72	7



	AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [clinical trial]/lim)			
Cochrane	Phenylketonuria AND sapropterin	1	1	1
Busca manual	-	2	1	1
Duplicados		21	16	8
Total de estudos selecionados				14

Sete desfechos foram definidos *a priori* como sendo de relevância para este relatório em reunião de especialistas e representantes de sociedade civil: tolerância à FAL, qualidade de vida, inclusão na sociedade, tratamento na gestação, desenvolvimento neuropsicomotor/alteração comportamental e segurança. Na tabela 3 são apresentados os desfechos com os artigos incluídos avaliando cada um dos mesmos.

Quatorze estudos foram identificados. Entretanto, a revisão sistemática sem meta-análise de Lindegren e cols. (69) não foi considerada, pois incluiu 4 estudos identificados na estratégia de busca, além de outros delinemanetos de estudo não considerados nesse parecer, de modo que optou-se por descrever os estudos originais, que são mais bem detalhados em seu relato original. Dessa forma, 13 estudos foram considerados, sendo 4 ECR, 8 estudos clínicos abertos não controlados e uma revisão sistemática com meta-análise. Entretanto, esta incluiu apenas 2 estudos e, para muitos desfechos, não foi possível calcular a meta-análise, já que o desfecho foi avaliado em apenas um estudo. Desta forma, seus resultados somente serão considerados na ocasião do desfecho ter sido meta-analisado. Os resultados para os desfechos avaliados estão descritos e sintetizados nos anexos I e II. Todos esses desfechos tiveram a qualidade de evidência sistematicamente avaliada de acordo com critérios GRADE (57-59) e são apresentados no anexo III.

TABELA 3: DESFECHOS DE RELEVÂNCIA DEFINIDOS A PRIORI E ESTUDOS QUE OS AVALIARAM.

Desfecho	Nº de artigos	Referências
Nível de FAL	14	(27, 46, 47, 52, 60-69)
Segurança	11	(27, 46, 47, 52, 60-63, 66-68)
Tolerância à FAL	9	(27, 52, 61, 64-69)
Desenvolvimento neuropsicomotor/alteração comportamental	3	(60, 61, 68)
Qualidade de vida	1	(66)
Inclusão na sociedade	0	-
Tratamento na gestação	0	-



FAL: fenilalanina

- Dos estudos dois são revisões sistemáticas (27, 69);

- Parte da amostra de Burton e cols. (46) progrediu para o ECR de Levy e cols. (47) e ensaios de Lee e cols., (63) e Burton e cols., (62); e parte da amostra de Trefz e cols. (52) progrediu para o ensaio de Burton e cols. (62).

6.1.1 Descrição dos estudos incluídos:

Três estudos foram conduzidos sequencialmente, considerando a mesma população. São eles: Burton e cols. 2007 (46), Levy e cols. 2007 (47) e Lee e cols. 2008 (63). Os participantes desses estudos eram pacientes ≥ 8 anos, com FNC pouco controlada, apresentando HFA (nível FAL ≥ 8 mg/dL) e não aderentes as recomendações de restrição de ingestão dietética de FNL. O estudo de Burton e cols. 2007 foi um estudo de triagem, aberto, de fase 2, que classificou 96 de 485 pacientes como responsivos ao tratamento com sapropterina 10/mg/Kg/dia. A definição de responsivo foi uma redução de $\geq 30\%$ na concentração sanguínea de FAL em relação aos valores de base de, ao final de 8 dias de estudo. O estudo de Levy e cols. 2007 foi um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, de fase 3, seguimento de 6 semanas, que incluiu 89 dos 96 pacientes responsivos ao tratamento do estudo de Burton e cols. 2007 para receberem sapropterina 10/mg/Kg/dia ou placebo. O estudo de Lee e cols. 2008 foi uma extensão do estudo de Levy e cols. 2007, de seguimento de 22 semanas, que incluiu 80 dos 87 participantes que completaram o estudo de Levy e cols. 2007. Esse estudo avaliou doses diárias de 5, 10 e 20 mg/Kg e demonstrou uma relação dose-resposta na redução de FAL.

O estudo de Burton e cols. 2011 (62) foi um estudo de fase 3b, aberto, que representou uma extensão de 3 anos na avaliação de segurança dos pacientes responsivos à sapropterina que participaram do estudo de Levy e cols. e do estudo de Trefz e cols. 2009 (52). Cento e onze participantes com idades entre 4-50 anos (média 16.4 ± 10.2) receberam entre 5 e 20 mg/Kg/dia de sapropterina. Os desfechos foram mensurados com 3 meses de intervalo e incluíram notificação de eventos adversos, monitoramento de FAL no sangue, avaliações laboratoriais clínicas, exames físicos e medições de sinais vitais.

O estudo de Trefz e cols. 2009 foi um ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, que avaliou a eficácia e segurança da sapropterina 20mg/Kg/dia no aumento da tolerância à FAL em crianças com FNC de 4 a 12 anos que seguiam uma dieta restrita em FAL. Os pacientes apresentavam uma tolerância à FAL estimada em 1000 mg/dia em controle dietético e uma concentração média de FAL de 8mg/dL ao longo de 6 meses antes da inclusão no estudo e valor



inferior a 8mg/dL no momento da inclusão. O estudo foi conduzido em 2 partes: na primeira parte, foram abertamente triadas para responsividade à sapropterina 20mg/Kg/dia por 8 dias. Após um período de washout de 1 semana, os participantes responsivos à sapropterina foram randomizados na proporção 3:1 para receber sapropterina 20mg/Kg/dia ou placebo por 10 semanas, onde os tratamentos foram interrompidos. Na semana 3 após a randomização e tratamento conforme alocação sigilosa, suplementação de FAL na forma de leite em pó desnatado ou ovo em pó foi adicionada ou removida em intervalos bissetimais com base nas concentrações de FAL da semana prévia. A suplementação foi ajustada (aumentada ou diminuída) a cada 2 semanas, dependendo dos valores plasmáticos de FAL apresentados, para determinar a máxima tolerância alimentar, mantendo controle de FAL dentro do adequado. A suplementação máxima foi de 50 mg/Kg/dia. Foram incluídos 90 participantes na fase 1 do estudo e destes, 46 foram considerados responsivos, sendo randomizados para o tratamento ou placebo.

O estudo de Vermon e cols. 2010 (64) foi uma série de casos prospectiva que inclui pacientes com diagnóstico de FNC clássica ou variante (moderada e leve), independente da dieta ou concentração plasmática de FAL no baseline. Os pacientes receberam sapropterina 10mg/Kg/dia por 7 dias para avaliação da responsividade, definido como redução de pelo menos 30% na concentração plasmática de FAL ou concentração plasmática de FAL < 360µmol/L. Para os participantes que não responderam em 7 dias, a dose de sapropterina foi aumentada para 20 mg/Kg/dia. Se ainda não responsivos, essa dose foi mantida até o dia 30 e nova determinação da concentração de FAL foi realizada. Dos 29 pacientes avaliados, 18 foram classificados como responsivos e 11 foram classificados como não-responsivos. Os desfechos de concentração plasmática pós tratamento foram reportados para os responsivos e para os não responsivos e os de tolerância à FAL apenas nos pacientes responsivos que iniciaram o estudo em dieta restrita em FAL.

O estudo de Singh e cols. 2010 (65) foi uma série de casos prospectiva reportada em dois estágios em pacientes com FNC com controle metabólico e acompanhamento clínico adequado. O primeiro estágio foi para a determinação da responsividade à sapropterina e subsequente alterações na tolerância de FAL em 10 pacientes. Já no segundo estágio, os 6 de 7 pacientes responsivos foram acompanhados por 2 anos para avaliação da manutenção do controle metabólico (FAL plasmática entre 120-360 µmol/L) e estado nutricional enquanto em aumento de proteínas intactas e diminuição de suplemento proteico.



O estudo de Ziesch e cols. 2012 foi uma série de casos prospectiva de 19 pacientes entre 4 e 18 anos, que realizaram o teste de responsividade à sapropterina ao diagnóstico (até 2 semanas de vida) em dieta restritiva em proteínas e suplementação de aminoácidos livres de FAL. Foram definidos 4 períodos no estudo: no início do estudo a tolerância à FAL foi determinada. No período 2 (dias 1-14), os participantes foram orientados a dobrarem a quantidade de proteína natural da dieta, enquanto a suplementação por fórmula foi mantida. No período 3, os pacientes receberam sapropterina 20 mg/Kg/dia e continuaram aumentando o consumo. No dia 42, a responsividade foi avaliada. Esta foi definida como redução de pelo menos 30% da FAL plasmática e/ou incremento de 100% na ingestão proteica. No período 4 (dias 43 a 90), mantiveram o tratamento com sapropterina. Os pacientes não responsivos tiveram o tratamento interrompido e retornaram à dieta restrita e suplementação de aminoácidos livres de FAL. Os desfechos avaliados foram concentrações plasmáticas de FAL, consumo de FAL e qualidade de vida.

O estudo de Longo e cols. é uma análise interina de 2 anos de um estudo aberto, prospectivo, conduzido para avaliar o efeito da sapropterina na manutenção da função cognitiva, concentração plasmática de FAL e no padrão de crescimento de crianças com diagnóstico de FNC, com idades entre 0 e 6 anos quando do início do tratamento, até um período de seguimento de 7 anos. As análises são do subgrupo de participantes responsivos à sapropterina, tratados com 20mg/Kg/dia. As crianças eram orientadas para manterem uma dieta restrita em FAL a fim de manter os níveis de FAL < 360 µmol/L (6mg/L). O objetivo primário foi avaliar a preservação da função cognitiva por meio de aplicação de questionários específicos aplicados em períodos determinados no estudo. Eventos adversos, eficácia da sapropterina em 6 meses em controlar a concentração sanguínea de FAL, parâmetros de crescimento e concentrações plasmáticas de FAL foram os outros desfechos avaliados. Dos 95 pacientes avaliados para responsividade à sapropterina 20 mg/Kg/dia em 4 semanas, 71 foram classificados como responsivo (redução de pelo menos 30% nos valores de FAL em relação ao valor de base). Dos 71, 65 apresentaram IQ > 80 na avaliação neurológica e 52 completaram o seguimento de 2 anos.

O estudo de Burton e cols. 2015 (60) é um ensaio clínico randomizado, placebo controlado, duplo-cego que avaliou os desfechos neurológicos em um seguimento de 13 semanas em pacientes responsivos à sapropterina. A randomização foi estratificada pelo diagnóstico positivo e negativo de TDAH e, em cada estrato, reestratificado por idade (<18 ou ≥18 anos. Após 13 semanas, os pacientes alocados para o placebo passaram a receber sapropterina e a coorte total foi seguida até



a semana 26. Os desfechos avaliados na população responsiva à sapropterina foram transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e proporção de pacientes que atingiram redução de FAL plasmática de pelo menos 20%. Foram incluídos 118 pacientes responsivos ao BH4, sendo desses 38 indivíduos com sintomas de TDAH no ponto basal.

O estudo de Scala e cols;. 2015 foi um ensaio intervencionista aberto, patrocinado pela Agência Italiana de Medicamentos (AIFA), de eficácia e segurança da sapropterina 10 mg/Kg/dia associada à dieta restritiva , que incluiu 17/46 pacientes > 4 anos com FNC respondidos à sapropterina. O objetivo foi avaliar os fatores que predizem a responsividade à sapropterina e a resposta em longo prazo (7 anos), por meio de tolerância à ingestão de FAL e concentrações de FAL plasmáticas e teste de retirada de sapropterina.

O estudo de Muntau é cols. 2017 é um ensaio clínico randomizado, de fase III, aberto, multicêntrico, com duração de 26 semanas, para avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética da sapropterina em 56 pacientes <4 anos com FNC responsiva a sapropterina ou HPA leve. A dose utilizada foi de 10mg/Kg/dia, podendo ser aumentada para 20 mg/Kg/dia após 4 semanas, se a tolerância à FAL não tivesse aumentado em mais de 20% em relação ao valor basal. A sapropterina foi associada a uma dieta restrita de FAL no grupo intervenção e o grupo controle foi apenas a dieta restrita de FAL. Após a conclusão do estudo, os pacientes foram inseridos no período de extensão do estudo, de duração de 3 anos, durante o qual todos os pacientes receberam sapropterina associada à dieta restrita em FAL. O desfecho primário foi tolerância à FAL. Os desfechos secundários incluíram parâmetros de desenvolvimento neuromotor e crescimento físico (altura ou comprimento, peso e circunferência da cabeça occipital-frontal máxima).

A revisão sistemática da Cochrane, de Somaraju UR, Merrin M, incluiu apenas 2 estudos também identificados pela presente busca (47 e 52). Para a maioria dos desfechos, a meta-análise não foi calculada. Serão reportados no presente PTC apenas os desfechos de segurança meta-analisados pelos autores.

As tabelas do ANEXO I resumem os estudos descritos nessa seção.

Abaixo, os resultados por desfecho comumente relatados entre os estudos:

6.1.2 Tolerância à fenilalanina

A tolerância a FAL é definida pela quantidade de FAL que o paciente tolera ingerir, mantendo os níveis de FAL plasmática dentro de níveis considerados adequados. A maior ou menor



tolerância à FAL implicará na quantidade de FAL alimentar que o pacientes poderá ingerir e que curse com níveis de FAL plasmáticos indicados para sua faixa etária. Sete estudos incluídos avaliaram esse desfecho, sendo dois ECRs (52, 61), e cinco como ensaios abertos não controlados (64-68). Apenas um dos dois estudos da revisão sistemática (27) relatou esse desfecho, e este foi reportado de acordo com o estudo original. Os resultados dos estudos são descritos a seguir:

Trefz e cols. (52) demonstraram que, ao final das 10 semanas, o grupo em uso de sapropterina (n=33) tolerou uma suplementação média de FAL de 20,9 ($\pm 15,4$) mg/kg/d (IC 95%: 15,4 a 26,4) ($p < 0,001$, vs 0 mg/kg/d na semana 0) e o grupo placebo teve um aumento de 2,9 ($\pm 4,0$) mg/kg/d no suplemento de FAL tolerado. A ingestão total de FAL (ingestão dietética de FAL + suplemento) atingiu 43,8 (24,6) mg/kg/d no grupo de sapropterina ($p < 0,0001$ vs baseline) e de 23,5 (12,6) mg/kg/d no grupo placebo ($p > 0,05$ vs baseline) na semana 10. Quando comparam os 2 grupos, a estimativa da média \pm EP de suplemento de FAL tolerado por indivíduos que receberam sapropterina ($21,0 \pm 2,3$ mg/kg/d) foi significativamente maior que a quantidade tolerada por aqueles que receberam placebo ($3,3 \pm 3,9$ mg/kg/d). A média \pm EP ajustada da diferença de tratamento entre os grupos foi de $17,7 \pm 4,5$ mg/kg/d, correspondendo a um IC 95% de 9 a 27 ($p < 0,001$).

No estudo de Vernon e cols. (64) o consumo de proteína natural ou FAL foi gradualmente aumentado para obter a maior liberação de dieta possível, enquanto os níveis adequados de FAL sanguínea fossem mantidos (2 - 6 mg/dL). Dos pacientes que participaram do estudo, dezessete estavam seguindo alguma forma de dieta restrita, mas nem todos mantinham seus valores plasmáticos de FAL em níveis considerados adequados. Entre os pacientes que seguiam dieta restrita, a média de tolerância à FAL aumentou de 21 mg/kg/dia de FAL alimentar (intervalo: 6 – 36 mg/kg/dia para 41 mg/kg/dia de FAL (intervalo: 9 – 100 mg/kg/dia), variação de 10% a 488%, ao final do estudo.

No estudo de Singh e cols. (65) 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 níveis plasmáticos de FAL dentro do limite preconizado. Os seis pacientes responsivos apresentaram aumentos significativos na sua tolerância à FAL ($p = 0,002$), em uso de fórmula metabólica e mantendo a FAL plasmática entre 2 e 6 mg/dL no estágio 1 do estudo. Os dados quantitativos são apresentados em forma de



gráfico, de modo que não é possível reporta-los com acurácia. Entretanto, esse incremento aproximado foi de 1000 mg/dia. No estágio 2, apartir do 3º mês, a proteína intacta, proveniente de alimentos, tornou-se a fonte de proteína dominante na dieta. O consumo de proteína intacta em 24 meses aumentou significativamente ($p=0,0006$), com um declínio significativo na ingestão da fórmula metabólica ($p=0,0002$). O total de ingestão proteica médio foi de 43,7 (4,2) g/dia nos 24 meses de seguimento. No entanto, a alteração na ingestão total de proteínas ao longo de 24 meses não foi significativa. A prescrição de FAL (mg/kg por dia) aumentou 3,3 vezes no período de estudo de 24 meses, enquanto que as concentrações de FAL no sangue dos pacientes permaneceram entre 2 e 6 mg/dL. No mês 3, a prescrição de FAL aumentou de uma média basal de $11,9 \pm 4,1$ mg/kg para $39,9 \pm 11,5$ mg/kg ($p=0,001$) e a ingestão de FAL de alimentos aumentou de $15,9 \pm 5,3$ mg/kg para $34,2 \pm 13,8$ mg/kg ($p=0,007$).

Ziesch *e cols.* (66) apresentaram dados de consumo de FAL e uso de BH4 para 14 pacientes. No momento de entrada no estudo (período 1), o consumo de FAL dos pacientes era de 629 ± 476 mg/dia para responsivos ao BH4 e 445 ± 176 mg/dia para os não responsivos ($p=0,341$), com valor de FAL plasmático médio de $4,6 \pm 2,4$ mg/dL e $7,8 \pm 2,3$ mg/dL para responsivos e não responsivos ao BH4, respectivamente ($p=0,030$). Durante o período 2, onde os pacientes foram instruídos a dobrar seu consumo de FAL por meio do consumo de proteína natural (período 2 - desafio FAL, durante 14 dias), o consumo médio de FAL passou para 1372 ± 672 mg/dia para responsivos ao BH4 e 733 ± 244 mg/dia para os não responsivos ($p=0,034$), com valor de FAL plasmático médio de $6,2 \pm 2,6$ mg/dL e $12,2 \pm 2,8$ mg/dL para responsivos e não responsivos ao BH4, respectivamente ($p=0,002$). No período 3, foi iniciada intervenção com BH4 (avaliação de sensibilidade ao BH4 - 20mg/Kg/dia de BH4 e aumentado consumo de FAL, durante 28 dias), onde consumo médio de FAL foi de 1386 ± 661 mg/dia para responsivos ao BH4 e 718 ± 234 mg/dia para os não responsivos ($p=0,026$), com valor de FAL plasmático médio de $3,9 \pm 1,6$ mg/dL e $10,9 \pm 2,2$ mg/dL para responsivos e não responsivos ao BH4, respectivamente ($p<0,001$). Finalmente, no período de seguimento (período 4 - pacientes responsivos ao BH4 ($n=8$) seguiram em uso do mesmo e aumentaram consumo de FAL em 100% e os demais pararam o uso de BH4 e retornaram a dieta restrita em FAL, durante 38 dias), os pacientes responsivos ao BH4 foram capazes de aumentar o seu consumo de FAL até uma média de 2131 ± 1084 mg/dia e não responsivos retornaram a dieta com consumo de FAL de 524 ± 205 mg/dia ($p=0,004$), o valor de FAL plasmático médio foi de $5 \pm 2,2$ mg/dL e $10,2 \pm 1,9$ mg/dL para responsivos e não responsivos ao BH4, respectivamente ($p=0,001$). Entre os pacientes não responsivos ao BH4 não houve diferença entre os valores de FAL



plasmática e consumo de FAL alimentar nos períodos distintos de estudo. Já em relação aos pacientes responsivos ao BH4, foram encontradas diferenças significativas em relação ao consumo de FAL alimentar entre os períodos 1 e 2 ($p=0,001$), 1 e 3 ($p=0,001$), 1 e 4 ($p=0,009$); e em relação aos valores plasmáticos de FAL entre os períodos 1 e 2 ($p=0,016$), 2 e 3 ($p=0,007$).

Estudo conduzido por Scala e cols (67) avaliou a resposta em longo prazo ao BH4, observando a tolerância a FAL dos pacientes em uso do mesmo. Pacientes considerados responsivos ao BH4 iniciaram tratamento de longo prazo, a ingestão de FAL era aumentada por listas padrão de troca de alimentos variando de 75 a 225 mg/dia, a cada 15-30 dias, se os níveis de FAL plasmáticos estivessem dentro da faixa adequada. A tolerância a FAL aumentou em todos os casos em 2,3 a 11,6 vezes em comparação com a tolerância histórica, calculada aos 5 anos de idade. A tolerância média foi de 583 ± 443 mg FAL/dia antes da terapia com BH4 e 2798 ± 1568 mg FAL/dia durante o uso de BH4 ($p<0,0001$). Todos os pacientes em uso de BH4 mantiveram bom controle metabólico em relação aos valores de FAL plasmática. A tolerância a FAL em uso de BH4 correlacionou-se significativamente com a tolerância histórica apresentadas pelos pacientes ($r=0,52$; $p=0,03$). Nove dos 17 pacientes (53%) atingiram uma ingestão de Fal > 3.000 mg/dia sem a necessidade de suplementos vitamínicos ou de aminoácidos.

A análise interina de 2 anos de seguimento do estudo de Longo e cols. (68) de seguimento previsto de 7 anos, demonstrou que a média de FAL dietética prescrita aumentou em relação ao valor basal em todas as faixas etárias, tanto em termos absolutos (mg/dia) quanto quando ajustado para o peso corporal (mg/kg/dia). Globalmente os valores de FAL prescrita passaram de 30,3 mg/kg/dia e 377,5 mg/dia no ponto basal para de 37,1 mg/kg/dia e 667mg/dia no ponto 2 anos ($p<0,05$).

No ECR aberto de Muntau e cols. (61) o desfecho foi analisado de 3 formas: quantidade de FAL prescrita por intenção de tratar, quantidade de FAL registrada em diário alimentar de três dias, e quantidade de FAL por protocolo. No grupo intervenção 85% dos participantes e 65% no grupo controle aderiram ao protocolo dietoterápico. A média (DP) de adesão avaliada por diário alimentar de 3 dias foi de 94,6% ($\pm 9,4$) no grupo intervenção (amplitude: 69-111%) e 92,1% ($\pm 23,8$) no grupo controle (amplitude: 65-183%). A média de adesão ao BH4 (proporção entre dose administrada e dose prescrita) durante o estudo foi de 100% (amplitude: 82-107%). Na semana 26, a tolerância baseada na prescrição de FAL foi de 80,6 mg/Kd/dia no grupo intervenção *versus* 50,1 mg/Kg/dia no grupo controle (diferença de médias ajustada de 30,5 mg/Kg/dia e IC 95% (18,7-42,3; $p< 0,001$). Na amostra analisada por registro em diário alimentar, a tolerância diária de FAL foi de 75,7



mg/Kg/dia no grupo intervenção *versus* 42,0 mg/Kg/dia no grupo controle, representando uma diferença média ajustada de 33,7 mg/kg/dia (IC95% 21,4-45,9; $p < 0,001$). Na análise por protocolo, a diferença média ajustada foi de 36,4 mg/kg/dia (IC95% 25,4-47,4; $p < 0,01$). A variação média (DP) da tolerância a FAL entre *baseline* e final de seguimento também foi avaliada em cada grupo: dentre os que receberam a intervenção, a variação média foi de 36,9 (27,3) mg/kg/dia ($p < 0,001$), e dentre os que receberam o tratamento convencional foi de 13,1 (19,6) mg/kg/dia ($p = 0,002$).

Pelos dados apresentados, o BH4 mostrou ter um efeito positivo em relação a tolerância à FAL consumida na dieta de pacientes com FNC responsivos ao BH4, possibilitando o aumento do aporte de FAL na dieta dos mesmos.

6.1.3 Qualidade de vida

Somente um estudo aberto, não controlado (66), avaliou esse desfecho.

Estudo de Ziesch *e cols.* (66) avaliou a qualidade de vida (*health-related quality of life* - HRQoL) de pacientes com FNC em uso de BH4 ($n = 14$). A HRQoL foi determinada em três momentos diferentes: na entrada no estudo (dia 0), ao final do período de intervenção (avaliação de sensibilidade ao BH4 - 20mg/Kg/dia de BH4 e aumentado consumo de FAL) (dia 42) e ao final do período de seguimento (pacientes responsivos ao BH4 seguiram em uso do mesmo e os demais foram acompanhados até final do estudo) (dia 90). Para avaliação da HRQoL foi utilizado um questionário estruturado KINDL, versão revisada de 1998. Este questionário abrange seis dimensões do curso de vida e HRQoL com uso de 24 itens (escala 0-4): bem-estar físico, bem-estar emocional, auto-estima, situação dentro da família, situação no contexto de amigos e colegas, situação na escola. Existem três versões do questionário, projetadas e validadas para as seguintes faixas etárias: 4-7 anos ("Kiddy-KINDL"), 8 a 11 anos ("Kid-KINDL") e 12-16 anos ("kiddo-KINDL"). Além disso, cada questionário compreende duas versões: uma versão para a criança e outra para o tutor/cuidador. Os autores aplicaram ainda questões suplementares relacionadas ao tratamento dietético. A partir dos 19 participantes incluídos, noventa e quatro questionários de HRQoL foram coletados, de pacientes e seus pais. No dia 0 a HRQoL total foi comparável com dados de população saudável de referência ($p = 0,059$), tanto para auto-avaliação como para versão proxy para os pais. Nos períodos 2 e 3 do estudo, de liberação da dieta e liberação de dieta + tratamento com BH4, a auto-avaliação de pacientes resultou em um aumento de 3 pontos na HRQoL, apresentando valores significativamente superiores em relação aos controles saudáveis ($p = 0,005$), sendo que essa



diferença foi atribuída principalmente ao item bem-estar físico. O escore total não apresentou diferença significativa em relação aos controlos saudáveis, apesar de também apresentar aumento no item bem-estar físico. Analisando separadamente os grupos de pacientes (responsivos *versus* não responsivos ao BH4), somente o grupo não responsivo apresentou aumento do HRQoL durante os períodos de liberação de dieta e de liberação da dieta combinado com tratamento com BH4. Em contraste, os pais de pacientes não responsivos ao BH4 interpretaram a auto-estima de seus filhos inferior durante o estudo, sendo significativamente menor no seguimento comparado aos pacientes sensíveis ao BH4. Embora os pacientes sensíveis ao BH4 tenham sido capazes de aumentar seu consumo de FAL, seu HRQoL não aumentou ao longo do estudo. As respostas às perguntas complementares sobre o tratamento dietético sugerem melhorar a qualidade de vida em pacientes responsivos ao BH4. Os 8 pacientes responsivos alegaram que sua dieta "se tornou mais fácil" no tratamento com BH4 e seis de oito declararam que "gastaram menos tempo pesando alimentos para calcular" a quantidade de FAL ou proteína. Os autores descreveram que não houve melhora nos escores de HRQoL após uso de BH4, embora os relatos pessoais fornecidos pelos pacientes e seus pais sugere que os questionários disponíveis são inadequados para detectar aspectos relevantes para doenças metabólicas hereditárias.

Dessa forma, os resultados do 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.

6.1.4 Desenvolvimento neuropsicomotor/alteração comportamental

Três estudos avaliaram desfechos relacionados ao desenvolvimento neuropsicomotor e alteração comportamental, sendo dois ECR, um duplo-cego (60) e um aberto (61), e uma série de casos (68).

A análise interina de 2 anos de seguimento do estudo de Longo e cols. (68) avaliou a neurocognição dos participantes do estudo responsivos ao BH4 no intervalo de 6 semanas após a determinação da responsividade ao BH4 (ponto basal para o estudo neurocognitivo). O *instrumento Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, terceira edição (Bayley-III) foi aplicadas a cada 6 meses para crianças de 0 meses a <30 meses. A escala *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*, terceira edição (WPPSI-III) foi aplicada anualmente para crianças com ≥ 30 meses a <7



anos. E o instrumento *Wechsler Intelligence Scale for Children, quarta edição* (WISC-IV) foi aplicado a cada 2 anos para crianças com 7 anos de idade ou mais. A partir de dados das escalas WPPSI-III e WISC-IV foi calculado o quociente de inteligência (QI). O QI médio basal dos pacientes não diferiu da média da população geral, de 100. Dados de ponto basal e de 2 anos das escalas WPPSI-III e WISC-IV estavam disponíveis para 25 participantes, sendo o QI médio de 103 ± 12 no ponto basal e 104 ± 10 aos 2 anos, sem alterações estatisticamente significativas ao longo do tempo ($p=0,50$). A pontuação para a escala Bayley-III foi mantida dentro da faixa normal de 100 ± 15 do ponto basal até os 2 anos, sem alterações significativas ao longo do tempo. Depois de iniciar a terapia com sapropterina, nenhum bebê ou criança recebeu uma pontuação inferior a 85 no índice composto de Bayley-III, indicando que nenhuma criança parecia estar em risco de atraso no desenvolvimento durante o estudo.

Estudo de Burton e cols.. (60) avaliou o uso de BH4 no tratamento de sintomas de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e funções globais em crianças e adultos com FNC e responsivas ao BH4. Foi avaliada a pontuação total na escala de avaliação de TDAH, preenchida por pais de crianças ou adolescentes (TDAH RS), que reflete a classificação dos pais em relação aos sintomas de TDAH para pacientes de 8 a 17 anos, ou por auto-relato por pacientes adultos (TDAH ASRS). A função global foi avaliada por meio da escala de Impressão Clínica Global – Melhora da doença (CGI-I). Foram aplicados ainda *Index scores from the Behavior Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF), englobando Composto Executivo Global (*Global Executive Composite* (GEC)), Índice de Regulação do Comportamento (*Behaviour Regulation Index* (BMI)) e Índice de Metacognição (*Metacognition Index* (MI)). Tanto a TDAH RS, como a TDAH ASRS, são compostos por duas sub-escalas de 9 perguntas que avaliam a frequência de Inatenção e Hiperatividade/Impulsividade separadamente; as duas pontuações de subescala são combinadas para gerar uma pontuação total. O TDAH RS usa uma escala Likert de 4 pontos com o máximo possível de pontuação total de 54; o TDAH ASRS usa uma escala de Likert de 5 pontos com uma pontuação total máxima possível de 72. Um fator de correção/multiplicador de 0,75 foi aplicado ao escore da TDAH para permitir que as pontuações de TDAH RS e ASRS fossem combinadas numericamente para análise. Embora um limiar numérico para a presença de TDAH ainda não tenha sido definido, em ensaios pediátricos de medicação de TDAH, uma pontuação total de TDAH RS > 18 é considerado sintomático e uma pontuação ≤ 18 considerado remissão de sintomas .

Para adultos, a Organização Mundial de Saúde (OMS)/Grupo de trabalho sobre TDAH adulto identificou uma pontuação total de TDAH ASRS ≥ 24 como sugerindo uma alta probabilidade de



TDAH e uma pontuação de 17-23 como sugerindo provável TDAH. Embora as avaliações TDAH RS e ASRS sejam derivadas diretamente dos critérios diagnósticos para TDAH, tal como delineadas no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria, essas avaliações por si só não são diagnósticas para TDAH. O BRIEF é uma escala de classificação projetada para pais para avaliar 8 domínios de funcionamento executivo em crianças e adolescentes e o BRIEF auto relatado para adultos inclui um domínio adicional para o monitoramento de tarefas. O resultado Global GEC representa a pontuação total de 8 domínios (ou 9 para adultos). Os domínios são agrupados em dois índices: o BRI, que inclui os domínios de controle de inibição, de mudança e emocional, e o MI, que inclui a iniciação, memória de trabalho, planejamento/organização, organização de materiais e de monitoramento. Para avaliar o escore BRIEF, as pontuações brutas de cada domínio são totalizadas e usadas para gerar o BRI, MI e os escores GEC globais. As pontuações para cada domínio, índice geral e GEC são comparadas com tabelas normativas que fornecem escores-T, percentis e 90% intervalos de confiança por idade e sexo. Os escores-T padrão têm uma média de 50 pontos e um desvio padrão de 10 pontos. Os escores-T são usados para interpretar o nível de funcionamento executivo e fornecer informações sobre pontuações individuais em relação aos índices de entrevistados na amostra normativa. Embora os escores-T mais altos indiquem maiores graus de disfunção executiva, não há pontuações de corte absoluto em que um comportamento ou característica seja considerado problemático. Escores-T > 65 são tipicamente considerados clinicamente significativos, mas escores-T > 60 em BRIEF auto-relatado também podem justificar a interpretação clínica. A diferença absoluta na pontuação total de TDAH RS/ASRS no estrato de participantes com sintomas de TDAH não diferiu estatisticamente entre os grupos BH4 e placebo na semana 13, embora essa diferença absoluta no declínio no grupo BH4 em relação ao placebo foi de -4,2 pontos [IC 95% (-8,9;0,6);p=0,085]. A diferença absoluta da pontuação da subescala de Inatenção do TDAH RS/ASRS foi estatisticamente diferente entre os grupos na semana 13, refletindo uma redução absoluta significativa de -3,4 pontos [IC 95% (-6,6;-0,2);p=0,036] para tratamento com BH4 em comparação com o placebo no estrato da população com sintomas de TDAH. O declínio nas subescala Índices de Hiperatividade/Impulsividade do TDAH RS/ASRS não diferiu estatisticamente entre os grupos [diferença absoluta do BH4 em relação ao placebo no grupo com sintomas de TDAH de -1,0 IC 95% (-3,4;1,4; p=0,396)]. Para o desfecho CGI-I (população total, n = 117, com e sem TDAH), a proporção de indivíduos avaliados como “muita melhora” ou “melhora” na semana 13 foi semelhante no placebo (26,3%) e BH4 (21,7%) (RR= 0,87 [IC 95%: 0,46 a 1,64], p=0,670). Na análise mixed-effect



model repeated measure , que realiza imputação de dados para todas as medidas faltantes até o final do seguimento , a pontuação total de TADH RS/ASRS para os pacientes com TDAH declinaram significativamente no grupo em uso de BH4 (n=19) comparado ao grupo placebo (n=19) na semana 4 (-5,0 / p=0,032), sendo que essa redução se manteve estável até a semana 26 do estudo. Os escores da Subescala de Inatenção do TADH RS/ASRS no grupo BH4 declinaram significativamente em relação ao grupo placebo na semana 4 (-3,6 / p=0,016) e manteve-se até a semana 26. Os pacientes que estavam no grupo placebo até a semana 13, e que a partir de então receberam tratamento com BH4 também alcançaram valores semelhantes na semana 26 quando comparados aos pacientes que utilizaram BH4 desde o ponto basal, para ambas as escalas. Em relação ao BRIEF reportado por pais (<18 anos), houve decréscimo na escala GEC de -4,1 (IC95% -7,9, -0,3; p=0,034) na comparação entre os grupos intervenção e placebo. Também houve decréscimo na escala MI de -4,4 (IC95% -8,5, -0,3; p=0,038) do grupo intervenção comparado ao placebo e um decréscimo limítrofe no BRI de -3,4 (IC95% -6,8, 0; p=0,053). No BRIEF auto-relatado (≥18 anos), GEC, MI ou BRI não diferiram significativamente entre os grupos intervenção e placebo.

No ECR sem cegamento de Muntau *e cols.* (61), o desfecho foi analisado como variável categórica (proporção de participantes no grupo intervenção e no grupo controle com marcos avaliados como normais), em quatro áreas (desenvolvimento neuromotor “fino”, “bruto”, “pessoal-social” e de “linguagem”) e em três pontos (semanas 0, 12 e 26). A maioria dos participantes apresentou marcos de desenvolvimento considerados normais. Em 26 semanas de acompanhamento, não houve diferença significativa entre os grupos (BH4 + dieta ou somente dieta) para o desenvolvimento neuromotor fino (p=0,221), desenvolvimento neuromotor bruto (p=0,733), desenvolvimento neuromotor pessoal-social (0,157) e desenvolvimento neuromotor de linguagem (p=0,208).

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.



6.1.5 Segurança

Estudo de Somaraju e Merrin (27) abordou dados relativos a esse desfecho em revisão sistemática com meta-análise, incluindo dados do estudo de Trefz *e cols.* (52) e de Levy *e cols.* (47), onde dados de ambos estudos puderam ser combinados em relação a eventos adversos: infecção do trato respiratório superior, cefaleia, vômitos, dor abdominal, diarreia e pirexia. Os mesmos concluíram que não houve diferença significativa entre os grupos intervenção (BH4) e controle (placebo) na meta-análise de efeitos fixos para infecção do trato respiratório superior (RR: 0,63; IC95% 0,29-1,36), cefaléia (RR: 0,84; IC95% 0,36-1,96), vômitos (RR: 1,04; IC95% 0,28-3,91), dor abdominal (RR: 0,51; IC95% 0,12-2,21), diarreia (RR: 1,31; IC95% 0,32-5,43) e pirexia (RR: 0,78; IC95% 0,23-2,69). Além disso, descreveram que não houveram eventos adversos graves atribuíveis ao BH4.

No estudo de Burton *e cols.* 2007 (46) , um total de 482 EAs foram reportados em 48% dos pacientes, sendo desses 281 provavelmente relacionados ao tratamento. Desordens gástricas foram os EAs mais relatados (17%), dor abdominal e diarreia (5% cada), seguido de cefaleia (10%) sendo a maioria dos EAs classificados como leves ou moderados. Cinco EAs foram considerados graves em 1% dos pacientes, sendo vômitos, enxaqueca e trombocitopenia. Nenhum paciente saiu do estudo por EA e nenhum falecimento ocorreu durante o mesmo (46).

No ensaio clínico de fase III de 6 semanas, duplo cego, controlado por placebo, conduzido por Levy *e cols.* (47), que utilizou a população responsiva ao BH4 do estudo de Burton *e cols.* 2007, relatou a frequência de EAs: 11/47 (23%) pacientes no grupo BH4 e 8/41 (20%) no grupo placebo apresentaram algum EA relacionados ao medicamento ($p=0,80$). Nenhum paciente saiu do estudo pela presença de EA e nenhum paciente faleceu durante o mesmo. Não foram relatados EAs graves, os mais frequentes foram infecção do trato respiratório superior e cefaleia, mais prevalentes no grupo placebo comparado ao grupo controle (28% vs 17% e 15% vs 10%, respectivamente). No total foram relatados 95 EAs para o grupo controle e 53 EAs para o grupo em BH4. Dois pacientes no grupo controle apresentaram mudança clinicamente significativa em enzimas do fígado (1 TGO e 1 TGP) e um paciente no grupo BH4 apresentou baixo T4 no ponto basal e novamente ao final do estudo.

Na extensão de 22 semanas do estudo de Levy *e cols.* 2007, Lee *e cols.* (63) reportaram 260 EAs, ocorridos em 68 pacientes (85%), desses 82 eventos (32%), encontrados em 31 pacientes (39%) foram possivelmente relacionados ao medicamento. Distúrbios gastrointestinais foram os EAs



de maior incidência (vômito e diarreia), seguido por cefaleia/enxaqueca, dor/inflamação/infecção no trato respiratório superior. Um evento foi classificado como grave, mas não relacionado ao medicamento e os demais considerados leves ou moderados, e nenhum paciente saiu do estudo por presença de EAs. Três pacientes apresentaram EA sério, sendo que 2 ocorreram durante o estudo (lesão da medula espinhal e infecção do trato urinário).

No ECR fase III, duplo cego, controlado por placebo de Trefz e cols. (52), foram incluídos pacientes em dieta restrita em FAL com bons controles metabólicos. Na primeira parte do estudo (triagem de responsividade ao BH4 – 8 dias) foram relatados 52 EAs por 28/90 pacientes, sendo dor abdominal (6%) o único reportado por mais de 5% dos pacientes, seguido por cefaleia (4%). Os investigadores consideraram 23 desses EAs, reportados por 15 pacientes, como possivelmente relacionados ao medicamento. Na segunda parte do estudo (seguimento do uso de BH4 – 10 semanas), os pacientes foram randomizados em 3:1 para receber BH4 ou placebo, foram reportados 128 EAs em 34/45 pacientes. Os EAs considerados possivelmente relacionados ao tratamento estavam distribuídos proporcionalmente entre os grupos intervenção e placebo (27% e 25%, respectivamente). Distúrbios gastrointestinais, rinorréia e cefaléia foram os mais incidentes no grupo intervenção. Ocorreu um EA grave (não atribuído ao BH4) em 1 participante do grupo intervenção (infecção estreptocócica) e 1 do grupo controle (apendicite). Neutropenia leve/moderada foi observada em 7/33 do grupo intervenção e 2/12 do controle.

No estudo de fase IIIb de Burton e cols. 2011 (62) foram acompanhados pacientes em uso de BH4 provenientes dos estudos de Lee e cols.. (63) e Trefz e cols.. (52), totalizando 3 anos de tempo de seguimento. Os EAs foram reportados por 93 (83.8%) entre os 111 pacientes que receberam ao menos 1 dose de BH4, sendo que 37 (33,3%) pacientes reportaram EAs relacionado ao medicamento. A maioria dos EAs foram leves/moderados. Os mais comuns foram rinorreia, diarreia, dor faringo-laríngea, vômitos, gastroenterite viral e cefaleia, os 3 últimos atribuíveis ao BH4, 13/90 apresentaram plaquetopenia, e 3/90 descontinuaram por EAs atribuíveis ao BH4 (dificuldade de concentração, plaquetopenia e diarreia intermitente). Além disso, 1 de 7 EAs graves foi atribuído ao BH4 (refluxo gastroesofágico).

No estudo de Ziesch e cols.. (66) não foram relatados EAs durante o período de realização do estudo (90 dias).

No estudo de Burton e cols. 2015 (60), os EAs mais comumente reportados na fase randomizada do estudo para o grupo placebo foram os gastrointestinais, seguidos de cefaleia. Já no grupo intervenção, os eventos mais comumente reportados foram cefaleia e distúrbios



gastrointestinais, sendo 95% dos EAs classificados como leve ou moderado. Um EA possivelmente relacionado ao BH4 levou à descontinuação do estudo (aumento da frequência cardíaca). Três EAs graves (aumento do nível de aminoácidos, concussão e fascite necrotizante) ocorreram durante o estudo no grupo placebo e não foram considerados relacionados ao medicamento. Um EA grave adicional (epilepsia), atribuível ao BH4, ocorreu durante o ensaio aberto em um indivíduo que migrou do grupo placebo para intervenção. Nenhum EA grave levou à descontinuação no estudo.

Os dados da análise interina de 2 anos do estudo de Longo e cols. (68), com crianças que iniciaram uso de BH4 entre 0 e 6 anos de idade, reportou como EAs possivelmente relacionados ao BH4 mais frequentes a dor abdominal, diarreia, vômitos, infecções na orelha e no trato respiratório superior, congestão nasal e cefaleia. Foram reportados 6 EAs graves (constipação, tosse persistente, pneumonia, lesão, complicação de anestesia e convulsão) em 9% da amostra, nenhum dos EAs graves foi atribuído ao BH4.

Dados de 7 anos de acompanhamento de pacientes em uso de BH4 foram reportados por Scala e cols. (67). O estudo relatou eventos adversos em 7/17 pacientes, sendo que em 3 pacientes foram provavelmente devido ao uso de BH4 (dor epigástrica e cefaleia). Dois pacientes apresentaram apendicite, provavelmente não relacionado ao uso de BH4. Uma paciente de 23 anos engravidou durante o estudo e o BH4 foi suspenso na sétima semana de gestação. O recém nascido apresentou desenvolvimento normal até os 12 meses de seguimento.

No ECR sem cegamento de Muntau e cols. (61), as análises laboratoriais foram realizadas a cada 3 meses, e os participantes foram interrogados e examinados mensalmente ou até 4 semanas após o fim da intervenção. Todos os participantes com dados disponíveis (≥ 1 visita para sinais vitais, EAs ou resultados laboratoriais) e que receberam ≥ 1 dose de BH4 (ou foram distribuídos para o grupo controle) foram incluídos na análise descritiva. Todos os participantes relataram pelo menos um EA relacionado ao BH4 de gravidade leve (nenhum classificado como grave). A proporção dos que relataram EAs de gravidade moderada, atribuíveis ao BH4, foi similar entre os grupos: 25,9% no grupo intervenção apresentaram nove EAs, e 29,6% no grupo controle, 18 EAs. Na comparação entre os grupos intervenção e controle, os EAs mais comuns, atribuíveis ao BH4, foram: pirexia (63 e 66,7%), tosse (48,1 e 48,1%) e nasofaringite (48,1 e 40,7%), respectivamente. Outros EAs relacionados ao BH4, no grupo intervenção, incluem: diminuição da concentração de aminoácidos (6/27), rinite e vômitos (2/27) e faringite, diarreia, dor abdominal, ulceração bucal e aumento da concentração de aminoácidos (1/27). Tais EAs não foram relatados no grupo controle. A proporção de participantes que relataram EA grave (não atribuído ao BH4), nos grupos intervenção e controle,



foi de 11,1% e 3,7%, respectivamente. Observaram-se “poucos” casos (número não informado) de nível de FAL abaixo dos limiares da faixa normal. Não houve descontinuação do tratamento devido a EAs.

Os dados em geral sugerem, portanto, que a sapropterina é segura em pacientes com FNC, uma vez que a maioria dos EAs é leve a moderado. Os EAs mais comumente relatados foram: cefaleia, desordens gástricas, como dor abdominal, diarreia, vômitos, infecção do trato respiratório superior e rinorreia. Contudo, um estudo relatou descontinuidade por EAs atribuíveis ao BH4 e um estudo relatou a plaquetopenia relacionado ao uso do mesmo, esse último descrito na meta-análise como não grave.

6.1.6 Inclusão na sociedade

Nenhum dos estudos incluídos avaliou este desfecho de interesse.

6.1.7 Tratamento na gestação

Nenhum dos estudos incluídos avaliou este desfecho de interesse.

6.1.8 Níveis de fenilalanina

Esse desfecho foi reportado por 11 estudos. Apesar de ser um desfecho substituto, é de extrema importância, por ser o marcador de controle da doença.

No estudo fase II de Burton *e cols* 2007. (46), cujo objetivo foi determinar a responsividade ao BH4 em pacientes com FNC não controlada, o percentual de pacientes responsivos ao tratamento (redução de pelo menos 30% dos valores de FAL em relação ao valor de base) foi de 20% (IC 95% 16-23%), com diminuição média (DP) entre o dia 1 e o dia 8 de 6,5 (\pm 3) mg/dL. Ao classificar os participantes com base no nível de FAL na linha de base, o percentual de pacientes responsivos ao tratamento foi de 54% (<10 mg/dL), 24% (10-15 mg/dL), 10% (15-20 mg/dL) e 10% (\geq 20 mg/dL).

No estudo randomizado de Levy *e cols*. 2007 (47), que utilizou a população responsiva ao tratamento do estudo de Burton *e cols*. 2007 e cujo comparador foi placebo, a diferença incremental entre os grupos em 6 semanas foi o desfecho primário. A diferença de médias entre o grupo BH4 e o placebo foi de -4,05 mg/dL (IC95% -5,8 a -2,3; $p < 0,0001$). O desfecho secundário foi a mensuração dos níveis de FAL em 1,2,4 e 6 semanas. A diferença de médias entre o grupo



intervenção foi de $-3,8$ mg/dL (IC95% $-5,2$ a $-2,3$; $p < 0,0001$). Quarenta e quatro por cento dos participantes (IC 95% 28 a 60) no grupo intervenção e 9% (IC95% 2 a 20) no grupo controle apresentaram redução dos níveis de FAL $\geq 30\%$ ($p = 0,0002$). O estudo descreveu, ainda, que houve redução $\geq 50\%$ dos níveis de FAL em 32% (IC95% 18 a 48) e em 2% (IC95% 0 a 11) dos participantes nos grupos intervenção e controle, respectivamente.

Durante a extensão de 22 semanas do estudo de Levy e cols. 2007, Lee e cols. 2008 (63), a média (DP) diminuiu de $13,9$ ($\pm 6,6$) na linha de base para $12,3$ ($\pm 6,3$) na 2ª semana; $9,6$ ($6,6$) na 4ª semana; $10,8$ ($6,3$) na 6ª semana; e $10,7$ ($\pm 6,5$) mg/dL na 10ª semana. Um percentual de 25%, 46% e 55% dos participantes alcançaram decréscimo $\geq 30\%$ após duas semanas com 5, 10 e 20 mg/kg/dia de BH4, respectivamente, sugerindo uma relação dose-resposta. Ao final do estudo, 46% atingiram decréscimo $\geq 30\%$ comparado à linha de base, e a média (DP) entre os participantes que receberam 5, 10 ou 20 mg/kg/dia de BH4 foi de $7,2$ ($\pm 4,3$), $7,4$ ($\pm 3,2$) e $14,8$ ($\pm 6,7$) mg/dL, respectivamente. Da linha de base à 22ª semana, a diferença média (DP) foi de $-3,1$ ($\pm 5,9$) mg/dL.

No ECR de Trefz e cols. (52), os 50 pacientes responsivos ao tratamento com BH4 tiveram seus níveis de FAL reduzidos de $5,24$ mg/dL (2,86) no dia 1, para $1,79$ mg/dL (1,16) no dia 8. Nas primeiras 3 semanas da fase randomizada e antes de receberem a suplementação de FAL, as concentrações de FAL reduziram significativamente no grupo intervenção em relação ao placebo: diferença de médias de em $-2,7$ mg/dL em relação ao valor de base $-2,5$ (IC95% $-3,24$ a $-1,7$) mg/dL ($p < 0,001$).

No estudo de Singh e cols. 2010 (65), sete participantes apresentaram resposta ao BH4 com média (DP) de $5,6$ ($\pm 3,4$) mg/dL no *baseline*, diminuindo para $2,3$ ($\pm 1,1$) mg/dL após a primeira semana ($p = 0,015$). Já durante o período de seguimento, a cada 3 meses até 24 meses, os níveis de FAL diminuíram, porém os dados são apresentados de forma gráfica, o que não permite inferir sobre os valores das concentrações. De qualquer forma, os autores mencionam apenas que as concentrações de FAL permaneceram entre 2 mg/dL e 5,9 mg/dL.

No estudo de Vernon e cols. (64), 4/12 pacientes responsivos ao BH4 que não estavam em dieta restrita em FAL tiveram uma média de $17,3$ mg/dL (amplitude: $7,3 - 24,1$) no *baseline* que diminuiu para $9,1$ mg/dL (amplitude: $2,7 - 13,1$) em 30 dias ($p = 0,035$). Em 14/17 pacientes responsivos ao BH4 que estavam em dieta restrita em FAL, a média de 8 mg/dL (amplitude: $3,7 - 17,5$) no *baseline* diminuiu para $3,7$ mg/dL (amplitude: $0,5 - 11,5$) em 30 dias de seguimento ($p < 0,001$). Dos 11 participantes não responsivos ao BH4, três iniciaram dieta restrita em FAL, cuja média de $17,6$ mg/dL (amplitude: $12,9 - 22,5$) decresceu para $16,2$ mg/dL (amplitude: $12 - 21,5$)



em 30 dias. Os oito restantes, sob dieta não restrita a FAL, apresentaram média de 25,3 mg/dL (amplitude: 22,5 – 30,5) no *baseline*, decrescendo para 24,2 mg/dL (amplitude: 19 – 29,7) no *endpoint*.

No estudo de Ziesch e cols. 2012 (66), os autores reportam a dinâmica das concentrações de FAL entre os pacientes responsivos e não responsivos, mas não apresentam os dados quantitativos. Eles descrevem que os pacientes responsivos ao tratamento mantiveram os níveis de FAL estáveis, mesmo aumentando a ingestão de FAL, sem diferença entre os valores de base que apresentaram no início do estudo, onde não houve aumento da ingestão de FAL exógena.

Longo e cols. (68) encontrou uma taxa de resposta “por protocolo” de 75%: 85% eram crianças < 1 ano; 65% de 1 a 2 anos; 81% de 3 a 4 anos; e 78% de 5 a 6 anos. Das 55 crianças analisadas, 48 foram responsivas “por protocolo” e sete foram “responsivas clínicas”. A média do nível de FAL diminuiu acentuadamente entre crianças de todas as faixas etárias – da linha de base até a semana 4 – seguido por um aumento discreto, ainda abaixo da média da linha de base, no mês 3, com exceção da faixa etária de 3 a 4 anos. A média do nível de FAL foi ≤ 4 mg/dL em 33% crianças na linha de base, 79% na semana 1, 69% no mês 2, 67% no mês 6, 63% no mês 12, e 64% no mês 24. A média do nível de FAL foi ≤ 6 mg/dL em 65% das crianças na linha de base, 94% na semana 1, 83% no mês 2, 83% no mês 6, 85% no mês 12 e 84% no mês 24. Quando considerada a média total da população do estudo, independente da faixa etária, as concentrações médias de FAL foram de 5,5 mg/dL no baseline para 4,22 mg/dL ao final de 24 meses ($p < 0,05$)

Scala e cols. (67), encontrou taxa de resposta de 44% (dentre os quais, dois portadores de “fenilcetonúria clássica”; quatro de “fenilcetonúria moderada”; 10 de “fenilcetonúria leve”; três de “hiperfenilalaninemia leve”), variando de 33,3% a 77,1%. Nove participantes apresentaram resposta rápida (0-24h) e 10 apresentaram resposta lenta (24-48h). Ao final de 7 anos de seguimento, a mediana (percentil 10-90) do nível de FAL aumentou de 5,3 (2,1 - 12) para 8,1 (3,3 – 12,7) mg/dL ($p < 0,01$). Todos, à exceção de um, foram confirmados como “verdadeiros responsivos”, após tratamento com BH4 a longo prazo.

O ECR de Burton e cols. 2015 (60), ao definir responsividade como redução média $\geq 20\%$ nos níveis de FAL (diferença entre valores da linha de base ou triagem e da média dos três níveis mais baixos de FAL nas quatro primeiras semanas), reportou uma taxa de resposta de 57%. Durante a fase randomizada de 13 semanas, a máxima diferença entre o grupo intervenção e o grupo placebo ocorreu na semana 4, onde as médias das concentrações de FAL no grupo intervenção foi de 10,8 mg/dL no grupo placebo e de 6,7 no grupo intervenção. Na semana 13, essa diferença foi



atenuada, sendo de 9,95 mg/dL no grupo placebo e 8,43 mg/dL no grupo da sapropterina. Após esse período, os pacientes alocados para o placebo passaram a receber sapropterina até o final do seguimento em 26 semanas. Os valores médios finais dos níveis de FAL no grupo intervenção e placebo foram de 8,5 mg/dL.

No ECR de Muntau *e cols.* (61), observou-se que, no grupo controle de restrição dietética de FAL, as médias ajustadas foram estáveis ao longo do tempo, com aumento médio (DP) de 0,4 ($\pm 0,4$) mg/dL na semana 26. No grupo intervenção (dieta restrita em FAL + sapropterina), a média (DP) decresceu 1,8 ($\pm 0,3$) mg/dL na semana 4, retornando gradualmente aos níveis observados no grupo controle e refletindo o aumento do consumo de FAL (tolerância a FAL). Na semana 26, as médias ajustadas (DP) foram semelhantes: 5 ($\pm 1,9$) mg/dL no grupo intervenção, e 5,7 ($\pm 1,9$) mg/dL no grupo controle, com diferença ajustada entre os grupos de 0,54 mg/dL (IC95% -1,6 a 0,5; $p=0,290$). A proporção de participantes com níveis de FAL mantidos na faixa de 2 - 6 mg/dL, em todo o estudo foi maior no grupo intervenção (33,3%) do que no grupo controle (10,3%). No grupo intervenção 77,8% participantes e 55,6% no controle apresentaram, em algum momento, nível de FAL ≤ 2 mg/dL.

OBSERVAÇÃO: Para melhor compreensão dos dados apresentados nesse parecer, os valores de FAL apresentados na literatura em mmol/L foram transformados para mg/dL através da divisão pela constante 60,5.

6.1.9 Análise de impacto orçamentário

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação do medicamento dicloridrato de sapropterina para o tratamento da FNC, o DGITS, Secretaria Executiva da CONITEC elaborou um modelo de impacto orçamentário na perspectiva do SUS. O primeiro ano assumido para a incorporação foi 2019 e o horizonte temporal foi de cinco anos (2019 até 2023).

O atual PCDT do MS para FNC preconiza o uso de dieta restrita em FAL e suplementação com fórmula metabólica isenta em FAL (Figura 2) (31). A indicação deste PTC é para o tratamento completar da FNC em pacientes responsivos à BH4.

6.1.10 Busca de preços



Para encontrar os preços praticados no Brasil para a fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina foram avaliados os preços de compras públicas relatadas nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (79). Foram encontradas três apresentações diferenciadas pela faixa etária de indicação. O menor preço praticado para a fórmula indicada para pacientes de 0 a 1 ano de idade foi de R\$ 185,00 por lata de 500g (R\$ 0,37/g) pelo Departamento de Logística/Secretaria Executiva do Ministério da Saúde (DLOG/SE/MS) em 10/04/2017. O menor preço praticado para a fórmula indicada para pacientes entre 1 e 8 anos de idade foi também de R\$ 185,00 por lata de 500g (R\$ 0,37/g) pelo DLOG em 10/04/2017. O menor preço praticado para a fórmula indicada para pacientes acima 8 anos de idade foi de R\$ 0,30 por grama em compra realizada pelo Governo do Estado do Ceará em 26/12/2017.

Para encontrar os preços praticados no Brasil para dicloridrato de sapropterina foram avaliados o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) (80), os preços de compras públicas relatadas nas bases do Banco de Preços em Saúde (BPS), no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (79) e no Painel de preços do Ministério do Planejamento e Gestão. Para avaliar o custo unitário praticado no Brasil em relação ao mercado internacional para o dicloridrato de sapropterina (Kuvan® - comprimidos para solução, 100 mg), foi realizada uma busca pelos preços de compras relatadas nas páginas da internet de agências públicas federais de diferentes países (Tabela 4).

TABELA 4: PAÍSES E PÁGINAS DA INTERNET UTILIZADAS NA BUSCA DE PREÇOS INTERNACIONAIS.

País	Páginas da Internet
África do Sul	www.mpr.gov.za
Argentina	www.servicios.pami.org.ar
Austrália	www.pbs.gov.au
Canadá	www.ramq.gouv.qc.ca
Chile	www.cenabast.cl
Colômbia	www.minsalud.gov.co
Dinamarca	www.medicinpriser.dk
Espanha	http://www.msssi.gob.es;
Estados Unidos	www.pbm.va.gov
França	www.codage.ext.cnamts.fr
Grécia	www.virtualpharmacy.gr
Itália	www.agenziafarmaco.gov.it
Líbano	moph.gov.lb
Noruega	www.legemiddelverket.no
Nova Zelândia	www.pharmac.govt.nz



Peru	observatorio.digemid.minsa.gob.pe
Portugal	www.infarmed.pt
Reino Unido	www.medicinedict.com
Suécia	www.tlv.se

A conversão da moeda de cada país para o Real (R\$) foi realizada pela taxa média do câmbio divulgada pelo Banco Central do Brasil no período de 60 dias úteis anteriores ao início da pesquisa de preços, que ocorreu em 23/07/2018 (81).

A figura 3 elenca os preços unitários (1 comprimido) praticados internacionalmente e no Brasil em compras de dicloridrato de sopropterina (Kuvan® - comprimidos para solução, 100 mg).

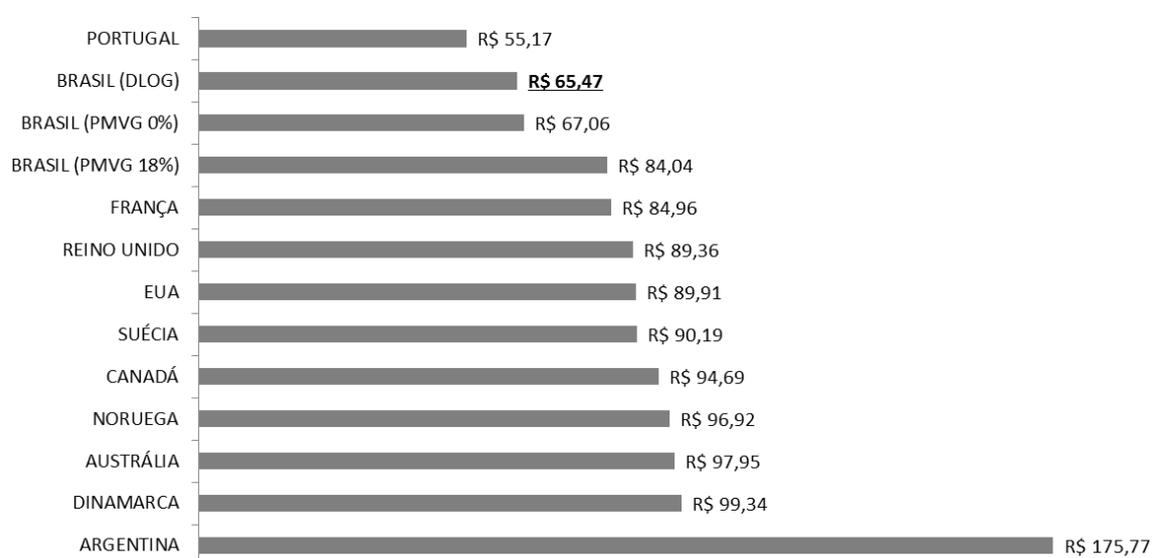


FIGURA 3: PREÇO UNITÁRIO PRATICADO PARA O DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA (KUVAN® - COMPRIMIDOS PARA SOLUÇÃO, 100 MG) NO BRASIL E NO EXTERIOR.

As tributações sobre medicamentos variam em cada país avaliado, assim, para uma melhor comparação, foram incluídos na figura 3 o PMVG 0% e 18% (Preço Máximo de Venda ao Governo considerando 0% ou 18% da alíquota de ICMS) praticados no Brasil. O menor preço encontrado foi o praticado em Portugal, no valor de R\$ 55,17. O menor preço praticado no Brasil foi de R\$ 65,47 em compra realizada pelo DLOG em 30/05/2018. Não foram encontrados os registros de preços praticados em nove países incluídos na pesquisa de preços. Essa informação pode não estar disponível na página da busca na Internet ou o medicamento não está sendo comercializado no país.



O valor unitário da compra pública realizada pelo DLOG foi utilizado nos cálculos de Impacto Orçamentário do presente relatório. O PMVG 18% e o valor praticado em Portugal foram utilizados posteriormente na análise de sensibilidade.

6.1.11 População

Para estimar a população elegível ao tratamento com sapropterina foi realizada busca nos registros do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) pela quantidade de pacientes registrados para o CID 10 E70.0 (Fenilcetonúria clássica) e CID 10 E70.1 (Outras hiperfenilalaninemias por deficiência de fenilalanina-hidroxilase) e que receberam o tratamento com fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina pelos códigos 06.04.06001-7 (Complemento alimentar para paciente fenilcetonúrico menor de 1 ano - fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina) e 06.04.06.002-5 (Complemento alimentar para paciente fenilcetonúrico maior de 1 ano - fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS, ambas pertencentes ao Grupo 2 do CEAF, entre os anos de 2014 e 2017.

Os pacientes encontrados na busca foram estratificados por idade ou faixa etária de acordo com a tabela de mediana de peso da população brasileira (87) devido às posologias dos tratamentos que se modificam de acordo com o peso ou idade do paciente. Posteriormente foram traçadas as tendências de variação da população em cada faixa etária de acordo com a progressão de 2014 a 2017 projetadas para os anos futuros contemplados no horizonte temporal estipulado (tabela 5).

TABELA 5: ESTIMATIVA DA QUANTIDADE DE PACIENTES RECEBENDO TRATAMENTO PELO SUS DE 2019 A 2023 ESTRATIFICADA PELA IDADE/FAIXA ETÁRIA E PESO MÉDIO.

Idade (anos)	Peso médio (Kg)	Pacientes/ano				
		2019	2020	2021	2022	2023
<1	8,4	121	119	117	114	112
1	11,2	92	95	98	101	104
2	13,7	72	69	66	63	60
3	15,7	65	62	59	56	53
4	17,8	75	73	71	69	67
5	19,75	79	78	77	76	75
6	22,2	80	79	78	77	76
7	25	88	90	91	93	94
8	27,7	83	83	83	83	84
9	31,65	103	110	116	123	129
10	33,35	95	102	109	116	123
11	38,15	102	110	119	128	137
12	43,1	71	75	79	83	87
13	47,65	45	40	35	30	26



14	51,15	50	46	42	38	34
15	54,8	56	54	52	50	48
16	56,7	57	55	53	51	49
17	58,6	72	76	79	83	87
18	60,35	69	74	79	83	88
19	61,05	70	77	83	90	96
20-24	63,6	220	232	243	255	266
25-29	66,6	157	171	186	201	216
30-34	68,1	80	82	85	87	90
35-44	69,2	79	89	100	110	120
45-54	69,85	5	5	5	6	6
55-64	69,2	4	4	3	3	3
65-74	66,85	1	1	1	1	1
75 ou mais	63	0	0	0	0	0
TOTAL		2090	2150	2210	2269	2329

Por serem dados reais de tratamento de pacientes com FCN através do tempo, a estimativa de população com FCN apresentada contempla os eventuais descontos por descontinuação, por mortalidade ou não adesão.

6.1.12 Custo de tratamento

Para o cálculo do custo de tratamento anual por paciente com fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina foi utilizado o custo unitário de cada fórmula e a posologia recomendada pelo PCDT de Fenilcetonúria (31) (tabela 6) aplicados à faixa etária/peso de cada paciente. Além disso, foi considerado o percentual de proteínas em cada uma das apresentações das fórmulas, sendo que: a de 0 a 1 ano possui 50%; a de 1 a 8 anos possui 60%; e a fórmula indicada para maiores de 8 anos possui 70% de proteína total livre de fenilalanina (82).

TABELA 6: RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE INGESTÃO DE FÓRMULA METABÓLICA ISENTA DE FENILALANINA PELO PCDT DE FENILCETONÚRIA.

Idade (anos)	Proteína da fórmula metabólica (g/kg de peso/dia)
0 a 2	2,5
3 a 10	1,7
11 a 14	1,25
Acima de 14	0,8

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria. Portaria SAS/MS nº 1.307, de 22 de novembro de 2013 (31).

Para o cálculo do custo de tratamento anual por paciente com dicloridrato de sapropterina (comprimidos para solução, 100mg) foi utilizada a posologia indicada em bula de 10 mg/Kg de peso corporal em dose diária (34) e o menor preço de compras públicas no Brasil de R\$ 65,47, aplicados



à faixa etária/peso de cada paciente. A dose diária, calculada com base no peso corporal, foi arredondada para o valor mais próximo de 100 (1 comprimido), gerando a quantidade de comprimidos utilizados por dia, seguindo as orientações expressas na bula do medicamento. O dicloridrato de sopropterina não é indicado para menores de 4 anos de idade, por isso não foi calculado o custo de tratamento nessa faixa etária (34).

Com base nos preços dos medicamentos, posologias e peso dos pacientes, a tabela 7 apresenta os custos anuais de tratamento por paciente com fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina e dicloridrato de sopropterina.

TABELA 7: CUSTO DE TRATAMENTO ANUAL POR PACIENTE DE TRATAMENTO COM FÓRMULA DE AMINOÁCIDOS ISENTA DE FENILALANINA E DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA.

Idade (anos)	Peso médio (Kg)	Custo por paciente/ano	
		Fórmula de aminoácidos isenta de FAL	Dicloridrato de sopropterina
<1	8,4	R\$ 5.672,10	
1	11,2	R\$ 6.302,33	
2	13,7	R\$ 7.709,10	
3	15,7	R\$ 6.007,47	
4	17,8	R\$ 6.811,02	R\$ 47.793,10
5	19,75	R\$ 7.557,17	R\$ 47.793,10
6	22,2	R\$ 8.494,65	R\$ 47.793,10
7	25	R\$ 9.566,04	R\$ 71.689,65
8	27,7	R\$ 10.599,17	R\$ 71.689,65
9	31,65	R\$ 8.416,64	R\$ 71.689,65
10	33,35	R\$ 8.868,72	R\$ 71.689,65
11	38,15	R\$ 7.459,69	R\$ 95.586,20
12	43,1	R\$ 8.427,59	R\$ 95.586,20
13	47,65	R\$ 9.317,28	R\$ 119.482,75
14	51,15	R\$ 10.001,65	R\$ 119.482,75
15	54,8	R\$ 6.857,83	R\$ 119.482,75
16	56,7	R\$ 7.095,60	R\$ 143.379,30
17	58,6	R\$ 7.333,37	R\$ 143.379,30
18	60,35	R\$ 7.552,37	R\$ 143.379,30
19	61,05	R\$ 7.639,97	R\$ 143.379,30
20-24	63,6	R\$ 7.959,09	R\$ 143.379,30
25-29	66,6	R\$ 8.334,51	R\$ 167.275,85
30-34	68,1	R\$ 8.522,23	R\$ 167.275,85
35-44	69,2	R\$ 8.659,89	R\$ 167.275,85
45-54	69,85	R\$ 8.741,23	R\$ 167.275,85
55-64	69,2	R\$ 8.659,89	R\$ 167.275,85
65-74	66,85	R\$ 8.365,80	R\$ 167.275,85
75 ou mais	63	R\$ 7.884,00	R\$ 143.379,30

6.1.13 Impacto Orçamentário do Cenário Referência



Com base na população recebendo tratamento (tabela 5) e o custo anual de tratamento com fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina (tabela 7) foi possível calcular qual é o Impacto Orçamentário no Cenário Referência, sem a incorporação do dicloridrato de sapropterina (tabela 8). Foi considerado apenas o custo com o tratamento, não levando em consideração os gastos com acompanhamento em centros clínicos especializados ou o custo com eventos adversos.

TABELA 8: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO CENÁRIO REFERÊNCIA

Ano	População total	IO Cenário referência
2019	2090	R\$ 16.586.927,43
2020	2150	R\$ 17.076.943,37
2021	2210	R\$ 17.566.959,32
2022	2269	R\$ 18.056.975,27
2023	2329	R\$ 18.546.991,21
Total		R\$ 87.834.796,60

6.1.14 Impacto Orçamentário do Cenário Base

O cenário Base tem por finalidade apresentar a estimativa de custos com a incorporação do dicloridrato de sapropterina. Primeiramente foi calculado o custo do teste de responsividade ao BH4 em toda a população com FNC com 4 anos ou mais em 2019 e em pacientes com 4 anos de idade nos anos seguintes. O teste de responsividade deve ser realizado com uma sobrecarga de BH4 (20 mg/kg/dia) e acompanhamento dos níveis séricos de FAL por até um mês (34). Foi realizado o cálculo da sobrecarga de BH4 por quinze dias (15 doses de 20 mg/kg) com menor preço de compras públicas no Brasil de R\$ 65,47, aplicado à faixa etária/peso de cada paciente, resultando no custo anual do teste de responsividade do Cenário Base (Tabela 9). Outros valores foram abordados na análise de sensibilidade.

TABELA 9: CUSTO ANUAL DO TESTE DE RESPONSABILIDADE DO CENÁRIO BASE

Ano	População 4 anos ou mais	Custo do teste de responsividade
2019	1740	R\$ 16.146.735,16
2020	73	R\$ 252.956,44
2021	71	R\$ 246.710,60
2022	69	R\$ 240.464,76
2023	67	R\$ 234.218,92



Para o cálculo da população elegível ao tratamento com dicloridrato de sapropterina foram consideradas a taxa de responsividade e a taxa de falha.

A taxa de responsividade à sapropterina aplicada à população foi de **33,33%**, embasada no resultado do estudo de Nalin e colaboradores (2011) que avaliou a responsividade à BH4 de pacientes brasileiros com 4 anos ou mais (83).

Aos pacientes responsivos foi aplicada, a partir do segundo ano do modelo, a taxa de falha de **22%** relatada pelo estudo de Rohr e colaboradores, onde vinte e nove dos 41 respondedores (70%) permaneceram com terapia de sapropterina e 12 (30%) descontinuaram a terapia. Desses 12 pacientes, 3 descontinuaram o tratamento devido a problemas com o plano de saúde. Assim, assumiu-se que dos 41 pacientes, 9 (22%) descontinuaram a terapia por razões clínicas (84).

A população elegível ao tratamento com sapropterina seguindo as considerações de responsividade e falha foi então recalculada. Pacientes menores de 4 anos de idade e pacientes que falham ao tratamento ou não são responsivos continuam utilizando fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina (tabela 10).

TABELA 10: PACIENTES EM TRATAMENTO COM FÓRMULA DE AMINOÁCIDOS ISENTA DE FENILALANINA E DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA NO CENÁRIO BASE.

Idade (anos)	Peso médio (Kg)	Dicloridrato de sapropterina					Fórmula de aminoácidos isenta de FAL				
		2019	2020	2021	2022	2023	2019	2020	2021	2022	2023
<1	8,4						121	119	117	114	112
1	11,2						92	95	98	101	104
2	13,7						72	69	66	63	60
3	15,7						65	62	59	56	53
4	17,8	25	19	18	18	18	50	54	53	51	50
5	19,75	26	20	20	20	19	52	57	57	56	55
6	22,2	27	20	20	20	20	53	58	58	57	56
7	25	29	23	24	24	24	59	66	67	69	70
8	27,7	28	22	22	22	22	55	62	62	62	62
9	31,65	34	28	30	32	34	69	81	86	91	95
10	33,35	32	27	28	30	32	64	76	81	86	91
11	38,15	34	29	31	33	35	68	82	88	95	101
12	43,1	24	20	21	22	23	48	56	59	61	64
13	47,65	15	10	9	8	7	30	30	26	22	19
14	51,15	16	12	11	10	9	33	34	31	28	25
15	54,8	19	14	14	13	13	37	40	39	37	36
16	56,7	19	14	14	13	13	38	41	39	38	37
17	58,6	24	20	21	22	22	48	56	59	61	64
18	60,35	23	19	20	22	23	46	55	58	62	65
19	61,05	23	20	22	23	25	47	57	62	66	71
20-24	63,6	73	60	63	66	69	147	171	180	189	197
25-29	66,6	52	45	48	52	56	104	127	138	149	159



30-34	68,1	27	21	22	23	23	53	61	63	65	67
35-44	69,2	26	23	26	29	31	53	66	74	81	89
45-54	69,85	2	1	1	1	2	3	4	4	4	4
55-64	69,2	1	1	1	1	1	3	3	2	2	2
65-74	66,85	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
75 ou mais	63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		580	469	486	503	520	1510	1681	1723	1766	1809

A redução de uso de fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina foi de **50%**, ou seja, pacientes que seguirem o tratamento com sapropterina passarão a utilizar metade da ingestão de fórmula. Segundo o estudo de Longo e colaboradores (2015), os indivíduos com uso contínuo de sapropterina tiveram um aumento simultâneo e significativo (mediana: 48%) na tolerância alimentar (85). Cunningham e colaboradores (2012), sugerem que se a tolerância à dieta de FAL for aumentada o suficiente para que o consumo alimentar de proteínas apropriado para a idade sejam atendidos com alimentos naturais, então a quantidade de alimentos médicos pode ser reduzida em incrementos de 25% (86). Assim, assumiu-se no Cenário base a redução de 50% no uso de fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina em pacientes tratados com sapropterina. Outras variações foram exploradas na análise de sensibilidade.

Com base na população recebendo tratamento (tabela 10), o custo anual de tratamento com sapropterina (tabela 7) e o custo do teste de responsividade (tabela 9) foi possível calcular qual é o Impacto Orçamentário Incremental no Cenário Base, com a incorporação do dicloridrato de sapropterina (tabela 11). Foi considerado apenas o custo com o tratamento, não levando em consideração os gastos com acompanhamento em centros clínicos especializados ou o custo com eventos adversos. Assumiu-se de forma conservadora que 100% dos pacientes responsivos ao tratamento com sapropterina receberão o tratamento já no primeiro ano de incorporação e os que não falharam continuarão com o tratamento até o último ano da análise.

TABELA 11: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DE DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA NO CENÁRIO BASE.

Ano	Cenário referência (sem sapropterina)	Cenário base (com sapropterina)	Impacto Orçamentário Incremental
2019	R\$ 16.586.927,43	R\$ 95.871.840,00	R\$ 79.284.912,57
2020	R\$ 17.076.943,37	R\$ 68.826.669,39	R\$ 51.749.726,02
2021	R\$ 17.566.959,32	R\$ 71.559.430,70	R\$ 53.992.471,38
2022	R\$ 18.056.975,27	R\$ 74.292.192,01	R\$ 56.235.216,74
2023	R\$ 18.546.991,21	R\$ 77.024.953,31	R\$ 58.477.962,10
Total	R\$ 87.834.796,60	R\$ 387.575.085,42	R\$ 299.740.288,82



O valor gasto pelo SUS com medicamentos para FNC no Cenário referência (sem a incorporação de sapropterina) foi estimado em R\$ 16,5 milhões em 2019 e R\$ 87,8 milhões após 5 anos. O valor gasto no Cenário base (com a incorporação de sapropterina) foi estimado em aproximadamente R\$ 95,9 milhões em 2019 e R\$ 387,5 milhões após 5 anos. O Impacto Orçamentário Incremental em um cenário de incorporação da sapropterina foi estimado em aproximadamente R\$ 79,3 milhões em 2019 e R\$ 299,7 milhões após 5 anos.

6.1.15 Análise de sensibilidade

Devido às incertezas inerentes ao modelo de impacto orçamentário foi realizada uma análise de sensibilidade univariada a fim de observar quais as consequências da variação de alguns parâmetros sobre o resultado final da análise. Foram incluídos três parâmetros na análise de sensibilidade: preço do dicloridrato de sapropterina; doses aplicadas no teste de responsividade e; percentual de redução de uso da fórmula em pacientes tratados com sapropterina. O preço do dicloridrato de sapropterina assumido no cenário baixo foi o menor preço encontrado na busca internacional de preços, de R\$ 55,17, praticado por Portugal (Figura 3). O preço do cenário alto refere-se ao PMVG 18%, de R\$ 84,04 (Figura 3). As doses aplicadas no teste de responsividade foram de: 7 doses de 20 mg/kg/dia no Cenário baixo; 15 doses de 20 mg/kg/dia no Cenário base e; 30 doses de 20 mg/kg/dia no Cenário alto, seguindo as recomendações da bula (34). O percentual de redução de uso da fórmula em pacientes tratados com sapropterina foi de 75% no Cenário baixo, 50% no Cenário base e 25% no cenário alto (Tabela 12).

TABELA 12: VALORES CONSIDERADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.

Parâmetro	Cenário baixo	Cenário base	Cenário alto
Preço unitário do dicloridrato de sapropterina	R\$ 55,17	R\$ 65,47	R\$ 84,04
Teste de responsividade (doses aplicadas)	7	15	30
Percentual de redução de uso da fórmula	75%	50%	25%

Foram calculados os impactos orçamentários incrementais dos três cenários com base nos valores considerados na tabela anterior para o tratamento de FNC para o primeiro ano após a incorporação (2019) (Tabela 13) e após cinco anos da incorporação (2019-2023) (Tabela 14).



TABELA 13: RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL PARA O PRIMEIRO ANO APÓS INCORPORAÇÃO.

Parâmetro	Cenário baixo	Cenário base	Cenário alto
Preço unitário do dicloridrato de sapropterina	R\$ 66.434.619,94	R\$ 79.284.912,57	R\$ 102.452.867,34
Teste de responsividade	R\$ 70.666.526,88	R\$ 79.284.912,57	R\$ 95.454.064,66
Percentual de redução de uso da fórmula	R\$ 78.087.142,73	R\$ 79.284.912,57	R\$ 80.482.682,42

TABELA 14: RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL PARA CINCO ANOS APÓS INCORPORAÇÃO.

Parâmetro	Cenário baixo	Cenário base	Cenário alto
Preço unitário do dicloridrato de sapropterina	R\$ 250.923.833,38	R\$ 299.740.288,82	R\$ 387.752.092,46
Teste de responsividade	R\$ 290.607.151,80	R\$ 299.740.288,82	R\$ 316.902.175,61
Percentual de redução de uso da fórmula	R\$ 294.464.154,69	R\$ 299.740.288,82	R\$ 305.016.422,94

De acordo os resultados da análise de sensibilidade, o impacto orçamentário incremental da incorporação dicloridrato de sapropterina pode variar de, aproximadamente, R\$ 66,4 a R\$ 102,5 milhões no primeiro ano e, de R\$ 260 a R\$ 388 milhões ao longo dos cinco anos após a incorporação no SUS.

6.2 Avaliação por outras agências de ATS

A agência canadense CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomendou a incorporação da sapropterina, em conjunto com uma dieta restrita em FAL (dieta com baixo proteína e fórmula metabólica), com o objetivo de reduzir os níveis de FAL no sangue em pacientes com FNC responsivos ao BH4, conforme seguintes critérios: a) Dieta com baixo teor de proteínas e fórmula nutricional em conformidade com o tratamento com sapropterina; b) Níveis de FAL sanguínea sustentada em pelo menos 360 $\mu\text{mol/L}$ (medido minimamente duas vezes em um intervalo de 1 mês) ou redução sustentada de 30% dos níveis de FAL em relação à linha de base (se o nível de linha de base for inferior a 1200 $\mu\text{mol / L.}$) ou redução sustentada de 50% dos níveis de FAL em relação à linha de base (se o nível de linha de base for superior a 1200 $\mu\text{mol / L.}$) c) Aumento comprovado de tolerância à dieta protéica conforme metas estabelecidas entre o paciente e o médico; d) Acompanhado por médico especialista em doenças metabólicas e; e) Redução superior a 80% do preço proposto. As razões que subsidiaram a recomendação foram que a evidência disponível sugere que o tratamento com sapropterina pode reduzir os níveis de FAL associado a uma dieta restrita e pode estar associado a aumento da tolerância dietética à FAL, o



que pode permitir algum grau de liberalização da dieta. Em relação aos modelos econômicos, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em relação à alternativa “dieta restrita em FAL” foi de aproximadamente \$ 500,000 por QALY ganho. Entretanto, seria necessária uma redução de preço de pelo menos 82% para atingir ICER de US \$ 100.000 por QALY, aceitável pela agência(74).

Portugal, desde 2014, determina que pacientes que utilizem medicamentos destinados ao tratamento da HFA na FNC e na deficiência de BH4 se beneficiam de um regime especial de coparticipação (75). A Austrália prevê o uso de sapropterina somente para pacientes do HFA por deficiência de BH4 (76). Na Escócia a sapropterina não é recomendada para uso no *NHSScotland* para o tratamento da HFA em pacientes adultos e pediátricos com FNC ou para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com deficiência de BH4 (77). Na Inglaterra não é previsto o uso de sapropterina no tratamento da FNC (78).

6.3 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Identificou-se um medicamento em fase 3 de pesquisa clínica para o tratamento da fenilcetonúria (Quadro 03). *Essa tecnologia emergente não possui registro aprovado pela Anvisa.* No monitoramento realizado, consideraram-se medicamentos que tivessem estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos na base ClinicalTrials.gov.

QUADRO 3: MEDICAMENTO POTENCIAL PARA FENILCETONÚRIA

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para desordens do metabolismo de lipídeos
Pegvaliase (PAL-PEG)	Substituição enzimática	Subcutânea	• Fase 3 ^{a, b}	<u>ANVISA</u> -Sem registro <u>EMA</u> -Designação de droga órfã (2010) para tratamento da hiperfenilalaninemia <u>FDA</u> -Registrado (2018) -Designação de droga órfã (1995) para tratamento da hiperfenilalaninemia -Designação de droga órfã (2017) para tratamento da



				deficiência de fenilalanina hidroxilase
--	--	--	--	---

Fontes: www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; www.biomarin.com/products/pipeline/bmn-165/; Cortellis™ da Clarivate Analytics. **Atualizado em: 26/07/2018.**

Legenda: PAL-PEG – fenilalanina amônia liase recombinante peguilada (*Pegylated recombinant phenylalanine ammonia lyase*); Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

^a O estudo está concluído.

^b O estudo está em andamento, mas não está recrutando pacientes.

6.4 Implementação

Caso o o dicloridrato de sapropterina para FNC seja incorporado ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com FNC terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

6.5 Considerações gerais

A FNC é uma doença rara, que está incluída no PNTN e possui um PCDT que guia seu acompanhamento e tratamento no SUS, baseado no uso de dieta restrita em FAL e uso de fórmula metabólica especial.

Foram identificados 4 ECR disponíveis (47, 52, 60, 61) e estudos prospectivos não randomizado e abertos avaliando desfechos relevantes, e que preencheram os critérios de elegibilidade. Observa-se que os estudos, na sua grande maioria, incluíram pequeno número de pacientes (dada a baixa prevalência da FNC), os quais, entretanto, possuíam idades (crianças, adolescentes e adultos) e manifestações fenotípicas variáveis (FNC Clássica e Leve).

A maioria dos ensaios clínicos investigou, prioritariamente, o desfecho nível de FAL plasmática, com amostras compostas por adultos, adolescentes e/ou crianças. Tais estudos demonstraram que, em pacientes com FNC responsivos à spropeterina (forma sintética do BH4), o tratamento, na maioria das vezes conjunto com a dieta, reduziu substancialmente a concentração plasmática de FAL, oferecendo, assim, um melhor controle metabólico. Os ensaios clínicos que



avaliaram o desfecho tolerância à FAL, em menor número, demonstraram um aumento suficiente da mesma para permitir uma dieta menos restritiva ou, em alguns casos, substituí-la (descontinuação da dietoterapia).

Novos estudos são necessários para elucidar a eficácia ou eficiência do tratamento adjunto nos desfechos desenvolvimento neuropsicomotor/alteração comportamental e qualidade de vida. No único estudo sobre o desfecho qualidade de vida, os autores sugerem, baseados em relatos de pacientes e de seus responsáveis, que os questionários aplicados são inadequados para detectar aspectos relevantes em erros inatos do metabolismo. A não localização de evidências para o desfecho do tratamento na gestação é, possivelmente, um reflexo do padrão de protocolo adotado pela maioria dos estudos encontrados, os quais recomendam previamente que participantes de ambos os sexos recorram a métodos contraceptivos, e definem como critério de exclusão, para participantes do sexo feminino, a ocorrência de lactação, gestação ou suspeita de gestação.

Os principais eventos adversos descritos foram sintomas relacionados ao sistema nervoso (ex.: cefaleia, enxaqueca, dificuldade de concentração) e distúrbios gastrointestinais (ex.: vômito, diarreia, gastroenterite). Por se tratar de “formulação com pH ácido”, um grupo de autores (Trefz e cols. 2009) formulou a hipótese de que o produto poderia causar irritação do trato gastrointestinal se não for administrado no período próximo às refeições. Eventos adversos graves atribuíveis ao tratamento em questão foram raros. De modo geral, os achados apontam para um perfil de segurança aceitável para doses que não ultrapassam valores de 20 mg/kg/dia, na grande maioria em curto espaço de tempo. Eventos adversos após mais de um ano de tratamento são menos estudados. Cabe ressaltar que, apesar da evidência ter sido classificada como moderada, eventos adversos importantes foram relatados como por Trefz e cols. (52), onde neutropenia leve/moderada foi observada em 7/33 do grupo intervenção e 2/12 do controle, e por Burton e cols. (62), onde 13/90 pacientes apresentaram plaquetopenia, e 3/90 descontinuaram por EAs atribuíveis ao BH4 (dificuldade de concentração, plaquetopenia e diarreia intermitente).

Cabe ressaltar que os ensaios clínicos isentos de conflito de interesse são escassos na literatura. Na presente revisão, dentre os 12 ensaios incluídos, dez apresentaram conflito de interesses. Um ECR (Muntau e cols., 2017) e um ensaio não controlado (Ziesch e cols., 2012) foram patrocinados pela *Merck–Serono*, e outro (Scala e cols., 2015) foi concebido e coordenado por um autor que recebeu financiamento da mesma companhia farmacêutica em estudo prévio. Quatro ensaios não controlados – além de três ECRs – foram patrocinados pela *BioMarin* (Burton e cols., 2007, 2011 e 2015; Levy e cols., 2007; Lee e cols., 2008; Trefz e cols., 2009, Longo e cols., 2015),



com a participação de representantes da companhia na elaboração do protocolo, análise e/ou escrita dos resultados.

Muitos pacientes apresentam dificuldades relacionadas à adesão ao tratamento e acabam apresentando inadequado controle metabólico e apresentações clínicas consequentes. Além disso, um número cada vez mais elevado de pacientes que pode desenvolver FNC materna, devendo manter valores rígidos de FAL plasmática, tem-se apresentado entre os pacientes com FNC (28, 29). O uso de BH4 como adjuvante da terapia dietética pode beneficiar essas populações em especial, onde um controle de FAL no sangue pode melhorar o prognóstico de alterações neurológicas/desenvolvimento cognitivo e possibilidade de melhor controle de FAL durante a gestação.

Ademais, com a possibilidade de aumento da tolerância a FAL e diminuição das concentrações no sangue da FAL, será possível o paciente consumir mais alimentos que contém FAL e diminuir o consumo de fórmula metabólica. Espera-se com isso que os pacientes tenham uma dieta menos restrita e melhorem sua qualidade de vida.

A evidência disponível para os desfechos de benefício de maior relevância apresentam qualidade moderada, devendo-se levar em consideração quanto à decisão da inclusão da sapropterina no SUS como tratamento completar na FNC para pacientes responsivos a mesma. Adicionalmente, a evidência em relação à segurança é moderada, ou seja, o medicamento possivelmente é seguro, uma vez que estudos já apresentam tempo de seguimento importante que corrobora essa conclusão. A recomendação a favor da inclusão sustenta-se, também, pelas preferências da sociedade (muito clara na reunião de escopo realizada).

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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 fenilcetonúria (FNC). Considerou-se que a despeito da solicitação de incorporação da sapropterina ser tema recorrente na CONITEC e que, apesar da população alvo da atual proposta estar restrita aos pacientes com FNC clássica e leve, não foram apresentadas novas e robustas evidências ou argumentos. Também foi discutida a escassez de dados sobre eventos adversos em longo prazo e uma proposta de acompanhamento para pacientes tratados. Os membros do plenário ressaltaram o alto custo da tecnologia frente à



incerteza do benefício que ela representa. Além disso, foi levantada a questão da expiração da proteção patentária da molécula em 2021 que pode suscitar novas formulações ou genéricos e reduzir o custo do tratamento.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 43/2018 foi realizada entre os dias 21/08/2018 a 10/09/2018. Foram recebidas 919 contribuições, sendo 63 (6,9%) pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 856 (93,1%) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com cinco perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário, e (5) outras contribuições além das citadas.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).



8.1 Contribuições técnico-científicas

Das 63 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 61 vieram de pessoas físicas e duas de pessoas jurídicas. Uma análise mais aprofundada das contribuições é apresentada a seguir.

Perfil dos participantes

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	61 (97%)
Paciente	3%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	33%
Profissional de saúde	56%
Interessado no tema	8%
Pessoa jurídica	2 (3%)
Empresa	100%

A maioria das contribuições partiu de pessoas físicas, brancas, do sexo feminino, residentes na região sudeste do país e com idade \geq 40 anos. As características dos participantes da consulta pública podem ser vistas nas Tabelas 1 e 2 a seguir.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DAS CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DA CP Nº 43 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	44 (72)
Masculino	17 (28)
Cor ou Etnia	
Amarelo	2 (3)
Branco	44 (72)
Indígena	0
Pardo	13 (21)
Preto	2 (3)
Faixa etária	



Menor de 18 anos	0
18 a 24 anos	3 (5)
25 a 39 anos	25 (41)
40 a 59 anos	27 (44)
60 anos ou mais	6 (10)
Regiões brasileiras	
Norte	0
Nordeste	12 (19)
Sul	21 (33)
Sudeste	28 (44)
Centro-oeste	2 (3)

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Das 63 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 42 (67%) discordaram totalmente, dezessete (27%) discordaram parcialmente, um (2%) concordou totalmente e três (5%) concordou parcialmente da recomendação preliminar da CONITEC e apresentaram argumentos que foram categorizados a seguir.

O único argumento que concordou totalmente com a recomendação não fez comentários; das três concordâncias parciais, uma concordava na verdade com a incorporação e duas fizeram os seguintes comentários:

- 1) *“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.”*
- 2) *“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.”*

Dentre os argumentos relatados por aqueles que discordaram total ou parcialmente, os principais se relacionavam ao impacto na questão dietética da tecnologia, ao fato de ser utilizada por população específica, além do impacto do ponto de vista psicológico e cognitivo na vida das



crianças. Os argumentos foram feitos por profissionais da saúde, pela empresa fabricante, interessados no tema bem como familiar, amigo e cuidador dos pacientes:

- 1) *“...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.”*
- 2) *“...tenho pacientes que usam e tiveram sua qualidade de vida muito melhorada.”*
- 3) *“... 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 significativamente. outro ponto a se considerar é tentar parceria com o laboratório para a realização dos testes de responsabilidade.”*
- 4) *“...a fenilcetonúria precisa ser tratada para melhor desenvolvimento e qualidade de vida dos nossos pequenos.”*
- 5) *“...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 !”*

Evidência Clínica

Relativo às argumentações, acerca das evidências científicas, 25 foram justificadas, sendo que oito anexaram documentos ou referências bibliográficas.

A empresa fabricante ressaltou a boa qualidade da parte de evidências clínicas apresentadas, considerando a pergunta de interesse, PICO, as referências levantadas e a discussão como um todo. Citou ainda outros estudos com delineamento diferentes dos propostos no parecer de forma a subsidiar a segurança e eficácia da tecnologia. A seguir as principais argumentações:

- 1) *“...já existem vários trabalhos científicos mostrando real contribuição da sapropterina em pacientes com Fenilcetonúria.”*
- 2) *“...vivencio a dificuldade de aderência ao tratamento pela dieta, principalmente à formula de aminoácidos (dificuldade no paladar, no preparo, volume e frequência da ingestão, que deve ser diversas vezes ao dia). Essa situação é observada em todas as fases da vida, com predominância de dificuldade na fase de infante-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.”

3) *“ 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...”*

4) *“ 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...”*

Dos oito arquivos anexados, somente sete foram possíveis de serem avaliados e segue uma breve análise sobre eles: o primeiro artigo - Lee *et al.* 2008; *Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria* já estava incluído no parecer; foi anexada uma diretriz de prática clínica da American College of Medical Genetics and Genomics, contendo o diagnóstico e manejo da Fenilcetonúria, um artigo de Travassos *et al.*, 2013 sobre a Judicialização da Saúde: um estudo de caso de três tribunais brasileiros, uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2016 por Bielder *et al.*, 2016 - *Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria*, uma revisão do *UpToDate* sobre a doença, uma carta do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas do Rio Grande do Sul contendo argumentos com a discordância parcial da não incorporação da tecnologia e um arquivo zipado contendo artigos incluídos ao parecer, o próprio relatório de recomendação da CONITEC e diretriz internacional.

Todos os arquivos mostravam evidências favoráveis à tecnologia, ratificando a revisão da literatura incluída no parecer.



Avaliação Econômica e Análise de impacto orçamentário

Todas as contribuições acerca da avaliação econômica e da análise do impacto orçamentário foram discordantes total ou parcialmente ao relatório inicial da CONITEC. Das 63 contribuições que discordaram totalmente, vinte fizeram contribuições à avaliação econômica e onze ao impacto orçamentário. Da mesma maneira que foi apresentada para as evidências científicas, aqui também uma pessoa poderia ter feito mais de uma contribuição no mesmo relato e, portanto, o número relatado a seguir não reflete o número de pessoas. A seguir as principais contribuições quanto às análises econômicas:

- 1) *“...de acordo com a constituição federal o governo deve agir de forma a amenizar as desigualdades existentes afim de proporcionar uma vida digna, e sem duvidas esse medicamento será capaz de devolver em partes esta dignidade.”*
- 2) *“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.”*
- 3) *“O preço compensa pois as complicações tem um custo maior, tanto médico, como social (necessidade de cuidados familiares, escolares e de terceiros).”*
- 4) *“Essa avaliação econômica deveria considerar as justificativas que já fiz acima, além do que a dieta não melhora a tolerância a fenilcetonúria com o passar do tempo, já o dicloridrato de sapropterina sim, essa tolerância é melhorada e o paciente pode ser alimentado com uma quantidade maior de proteína de origem natural, além disso o paciente não deixa de tomar a fórmula, mas diminui a sua quantidade mensal, devido a essa tolerância melhorada, diminuindo em torno de 50% a quantidade dessa fórmula, que também tem um custo significativo nos pacientes responsivos a sapropterina, assim um custo compensaria em partes o outro. o lado mais positivo seria os ganhos dos pacientes tanto do ponto de vista psicológico, social e afetivo que a alimentação representa.”*
- 5) *“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 a 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 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.”

Ainda, como contribuições à parte de análise econômica foram acrescentados quatro arquivos, sendo que um não apresentava anexo, sendo eles:

- 1) Artigo de Lee *et al.* 2008 - *Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria* – mesmo artigo anexado nas evidências científicas e que já está referenciado no relatório de recomendação;



- 2) Dissertação de mestrado em bioquímica realizada em Portugal e intitulada: Novas abordagens para o tratamento da fenilcetonúria: pequenas moléculas moduladoras da atividade e estabilidade da fenilalanina hidroxilase humana;
- 3) Carta do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas do Rio Grande do Sul – mesma anexada nas evidências científicas com contribuições acerca da tecnologia.

A seguir algumas contribuições quanto ao impacto orçamentário:

- 1) *“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.”*
- 2) *“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 houver concorrente dessa droga essa medicação se tornaria ainda mais favorável financeiramente.”*

A empresa fabricante contribuiu de forma a negociar o preço conforme o que está relatado a seguir:

- 3) *“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”.*

Como contribuições à parte do impacto orçamentário também foram acrescentados 4 arquivos, sendo que um não apresentava anexo, sendo eles:

- 1) Artigo de Trefz *et al*, 2008 - *Efficacy of Sapropterin Dihydrochloride in Increasing Phenylalanine Tolerance in Children with Phenylketonuria: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study* - artigo anexado nas evidências científicas e que já está referenciado no relatório de recomendação;



- 2) Artigo de Goulart *et al*, 2017 - Fenilcetonúria: Aspectos Gerais, de Saúde Pública e Situação no Estado de Goiás - não relacionado à impacto orçamentário da sapropterina especificamente;
- 3) Carta do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas do Rio Grande do Sul – mesma anexada nas evidências científicas e na avaliação econômica com contribuições acerca da tecnologia.

Contribuições além dos aspectos citados

Todas as contribuições realizadas discordaram total ou parcialmente ao relatório inicial da CONITEC. Das 63 contribuições, 13 foram justificadas no que concerne a contribuições sobre outros aspectos, sendo que todas solicitaram a incorporação da tecnologia.

Para essa seção, quatro arquivos foram anexados. A seguir algumas observações sobre esses arquivos:

- 1) Dissertação de mestrado realizada no Estado de Goiás intitulada “PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES PORTADORES DE FENILCETONÚRIA NO ESTADO DE GOIÁS.”;
- 2) Carta do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas do Rio Grande do Sul – mesma anexada nas evidências científicas, na avaliação econômica e no impacto orçamentário com contribuições acerca da tecnologia;
- 3) Artigo publicado no Jornal de Pediatria em 2017 por Souza et al “*BH4 deficiency identified in a neonatal screening program for hyperphenylalaninemia*” sobre a triagem neonatal da hiperfenilalaninemia;
- 4) Arquivo zipado – mesmo material anexado nas evidências científicas.

8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 856 contribuições relativas experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação. Esse valor representa 93% do total das contribuições recebidas.

Perfil dos participantes

Do total das contribuições, 853 foram provenientes de pessoas físicas e três de pessoas jurídicas. A maioria (68%) eram brancos e do sexo feminino (75%). A região mais prevalente foi a sudeste (37%). A faixa etária predominante foi acima dos 25-39 anos (47%).



TABELA 3 – CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 43 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	853 (99)
Paciente	3,5%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	72,5%
Profissional de saúde	7,6%
Interessado no tema	16,4%
Pessoa jurídica	3(1)
Empresa	25%
Grupos/associação/organização de pacientes	75%

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DA CP Nº 43 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	643 (75)
Masculino	210 (25)
Cor ou Etnia	
Amarelo	14 (2)
Branco	578 (68)
Indígena	0 (0)
Pardo	235 (28)
Preto	26 (3)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	10 (1)
18 a 24 anos	101(12)
25 a 39 anos	402(47)
40 a 59 anos	291 (34)
60 anos ou mais	49 (6)
Regiões brasileiras	
Norte	16 (2)
Nordeste	261 (30)
Sul	219 (26)
Sudeste	314 (37)
Centro-oeste	46 (5)



Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Das 856 contribuições, 30 (4%) e quatro (1%) concordaram totalmente e parcialmente com a recomendação preliminar da CONITEC, respectivamente. Do restante, 105 (12%) discordaram parcialmente e 717 (84%) discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC.

Dentre os argumentos relatados por aqueles que discordaram total ou parcialmente, os principais se relacionavam ao impacto na questão dietética da tecnologia e à qualidade de vida conforme seguem alguns exemplos:

- 1) *“Acredito que o medicamento é importante para 30% da população que tem essa deficiência, ou seja, o paciente tem que fazer o teste para saber se é responsivo. com isso a longo prazo o paciente não terá lesões cognitivas e neurológicas caso não use o medicamento, portanto discordo totalmente da recomendação preliminar.”*
- 2) *“O uso do dicloridrato de sapropterina para pacientes que são responsivos a essa medicação implica em uma melhora muito significativa na qualidade de vida dos mesmos. A dieta do fenilcetonúrico é extremamente restritiva e com o uso da sapropterina a maioria dos pacientes responsivos conseguem ter uma vida com qualidade muito próxima a que não são fenilcetonúricos tem. Também já é sabido, por estudos, que melhora até a concentração dos pacientes por ajudar a reduzir os níveis de fenilalanina no sangue. Não será um medicamento utilizado por todos os portadores de fenilcetonúria, e sim pela minoria, porém com um grande significado de qualidade de vida desses pacientes.*
- 3) *“Os pacientes de Fenilcetonúria têm uma dieta muito restrita e um medicamento que possa melhorar a qualidade de vida, aumentando a quantidade de alimentos, é muito importante para o paciente, pois é muito triste a pessoa sentir fome e mesmo tendo alimentos não poder consumi-los.”*
- 4) *“Faço parte de um grupo em que os filhos utilizam o medicamento e sugerimos q até o término de novos estudos, o medicamento deva ser fornecido na rede do SUS.”*

Argumentações Positivas

Os pontos positivos relatados por aqueles que discordaram parcial ou totalmente foram a melhora dos sintomas, da tolerância e da qualidade de vida com o uso da sapropterina.



Argumentações Negativas

Dentre os pontos negativos, a maioria das contribuições não relatam pontos negativos exceto o gosto ruim, quantidade elevada de cápsulas a serem utilizadas conforme o peso do paciente e alto custo do tratamento.

8.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela consulta pública o plenário recomendou a incorporação do dicloridrato de sopropterina para o tratamento de mulheres com fenilcetonúria, com teste de responsividade positivo ao medicamento, e que estejam no período pré-concepcional ou em período gestacional, mediante negociação de preço e conforme protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

9. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, no dia 8 de novembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação no SUS do dicloridrato de sopropterina para o tratamento de mulheres com Fenilcetonúria, com teste de responsividade positivo ao medicamento, e que estejam no período pré-concepcional ou em período gestacional.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 390/2018.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 78, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o dicloridrato de sapropterina no tratamento da fenilcetonúria, mediante negociação de preço e conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art.1º Incorporar o dicloridrato de sapropterina no tratamento da fenilcetonúria mediante negociação de preço e conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

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

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



11. REFERÊNCIAS

1. Donlon J, Christineh S, Harvey L, Charles RS. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: Valle D, Beaudet cols., Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, e cols., editors. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2014.
2. Marsden D, Levy HL. Classification of PKU. In: BLAU N, editor. PKU and BH4 Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. 6 ed: Heilbronn; 2006.
3. Blau N. Genetics of Phenylketonuria: Then and Now. Hum Mutat. 2016;37(6):508-15.
4. The Human Gene Mutation Database [Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
5. Levy HL. History, epidemiology and classification of PKU. In: Blau N, Burlina AB, Burton BK, Levy HL, Longo N, MacDonald A, e cols., editors. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies 3rd ed. ed. Bremen: UNI-MED2016.
6. Brasil. Lei Federal 8069 de 13 de julho de 1990. 1990.
7. Brasil. Portaria GM/MS n.º 822/GM. Em 06 de junho de 2001. 2001 [Available from: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>].
8. Monteiro LTB, B. CLM. Fenilcetonúria no Brasil: Evolução e Casos. . Revista de Nutrição 2006;19(3):381-7.
9. Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. Genet Med. 2011;13(8):697-707.
10. de 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(4):615.
11. Thony B, Martinez A. Pathochemistry of PKU: the phenylalanine hydroxylation system. In: Blau N, Burlina AB, Burton BK, Levy HL, Longo N, MacDonald A, e cols., editors. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies Bremen: UNI-MED2016.
12. Blau N, Blaskovics M. Hyperphenylalaninemia. . In: Blau N, Duran M, Blaskovics M, editors. Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. London: Chapman & Hall 1996. p. 65-78.
13. Gambol PJ. Maternal phenylketonuria syndrome and case management implications. J Pediatr Nurs. 2007;22(2):129-38.
14. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, e cols.. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(9):743-56.
15. Hoeks MP, den Heijer M, Janssen MC. Adult issues in phenylketonuria. Neth J Med. 2009;67(1):2-7.
16. Regier DS, Greene CL. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency 2017 [updated 5 de janeiro de 2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>.
17. Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, Douglas TD, Frazier DM, Hook DG, e cols.. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. Mol Genet Metab. 2016;118(2):72-83.
18. MacLeod EL, Gleason ST, van Calcar SC, Ney DM. Reassessment of phenylalanine tolerance in adults with phenylketonuria is needed as body mass changes. Molecular Genetics and Metabolism. 2009;98(4):331-7.
19. Al Hafid N, Christodoulou J. Phenylketonuria: a review of current and future treatments. Translational Pediatrics. 2015;4(4):304-17.
20. Blau N, Van Spronsen FJ. Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterine Metabolism. In: Duran M, Dionisi-Vici C, Blau N, editors. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. London: Springer; 2014. p. 3-22
21. MacDonald A. Dietary management of PKU. In: Blau N, Burlina AB, Burton BK, Levy HL, Longo N, MacDonald A, e cols., editors. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies 3rd ed. Bremer: UNI-MED; 2016. p. 64-77.
22. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, e cols.. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. Genet Med. 2014;16(2):188-200.



23. Macleod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. *Ann Nestle Eng.* 2010;68(2):58-69.
24. Nalin T, Perry IDS, Refosco LF, Netto CBO, de Souza CFM, Vieira AV, e cols.. Fenilcetonúria no Sistema Único de Saúde: Avaliação de Adesão ao Tratamento em um Centro de Atendimento do Rio Grande do Sul. *Clinical and Biomedical Research.* 2010;30(3):225-32.
25. MacDonald A, Asplin D. Phenylketonuria: practical dietary management. *J Fam Health Care.* 2006;16(3):83-5.
26. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, e cols.. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25(5):333-46.
27. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):CD008005.
28. Grange DK, Hillman RE, Burton BK, Yano S, Vockley J, Fong CT, e cols.. Sapropterin dihydrochloride use in pregnant women with phenylketonuria: an interim report of the PKU MOMS sub-registry. *Mol Genet Metab.* 2014;112(1):9-16.
29. Feillet F, Muntau AC, Debray FG, Lotz-Havla AS, Puchwein-Schwepcke A, Fofou-Caillierez MB, e cols.. Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):753-62.
30. Aldamiz-Echevarria L, Couce ML, Llerena M, Andrade F. A new case of maternal phenylketonuria treated with sapropterin dihydrochloride (6R-BH4). *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(10):691-3.
31. Brasil MdS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Fenilcetonúria. Portaria SAS/MS nº 1.307, de 22 de novembro de 2013.
2013. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-asma-livro-2013.pdf>.
32. Thony B. Tetrahydrobiopterin and its functions. . In: Blau N, editor. PKU and BH4: Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft,; 2006. p. 503-54.
33. Burton BK. Pharmacologic management of PKU. In: Blau N, Burlina AB, Burton BK, Levy HL, Longo N, MacDonald A, e cols., editors. Phenylketonuria and BH4 Deficiencies 3rd ed. Bremen: UNI-MED; 2016. p. 78-86.
34. ANVISA. KUVAN - dicloridrato de sapropterina. Bula de medicamento. [Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11503952016&pIdAnexo=3037921].
35. Kure S, Hou DC, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, e cols.. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr.* 1999;135(3):375-8.
36. FDA. Drug Approval Package 2007 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022181TOC.cfm].
37. EMA. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Kuvan 2008 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000943/WC500045036.pdf].
38. Muntau AC, Roschinger W, Habich M, Demmelmair H, Hoffmann B, Sommerhoff CP, e cols.. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2122-32.
39. Spaapen LJ, Rubio-Gozalbo ME. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency, state of the art. *Mol Genet Metab.* 2003;78(2):93-9.
40. Blau N, Erlandsen H. The metabolic and molecular bases of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2004;82(2):101-11.
41. Fiege B, Bonafe L, Ballhausen D, Baumgartner M, Thony B, Meili D, e cols.. Extended tetrahydrobiopterin loading test in the diagnosis of cofactor-responsive phenylketonuria: a pilot study. *Mol Genet Metab.* 2005;86 Suppl 1:S91-5.
42. Gramer G, Burgard P, Garbade SF, Lindner M. Effects and clinical significance of tetrahydrobiopterin supplementation in phenylalanine hydroxylase-deficient hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(4):556-62.



43. Langenbeck U. Classifying tetrahydrobiopterin responsiveness in the hyperphenylalaninaemias. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(1):67-72.
44. Gramer G, Garbade SF, Blau N, Lindner M. Pharmacokinetics of tetrahydrobiopterin following oral loadings with three single dosages in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(1):52-7.
45. Harding CO. New era in treatment for phenylketonuria: Pharmacologic therapy with sapropterin dihydrochloride. *Biologics.* 2010;4:231-6.
46. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, e cols.. 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):700-7.
47. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, e cols.. 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.
48. Perez-Duenas B, Vilaseca MA, Mas A, Lambruschini N, Artuch R, Gomez L, e cols.. Tetrahydrobiopterin responsiveness in patients with phenylketonuria. *Clin Biochem.* 2004;37(12):1083-90.
49. Desviat LR, Perez B, Belanger-Quintana A, Castro M, Aguado C, Sanchez A, e cols.. Tetrahydrobiopterin responsiveness: results of the BH4 loading test in 31 Spanish PKU patients and correlation with their genotype. *Mol Genet Metab.* 2004;83(1-2):157-62.
50. Friedrich KT, Barbara KB, Nicola L, Mercedes Martinez-Pardo C, Daniel JG, Alex D, e cols.. Efficacy of Sapropterin Dihydrochloride in Increasing Phenylalanine Tolerance in Children with Phenylketonuria: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of pediatrics.* 2009;154(5):700-7.e1.
51. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, e cols.. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab.* 2010;99(2):109-15.
52. Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A, e cols.. 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):700-7.
53. Burlina A, Blau N. Effect of BH(4) supplementation on phenylalanine tolerance. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(1):40-5.
54. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, MacDonald A, e cols.. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2009;96(4):158-63.
55. Giugliani L, Sitta A, Vargas CR, Santana da Silva LC, Nalin T, Pereira LM, e cols.. TETRAHYDROBIOPTERIN RESPONSIVENESS IN BRAZILIAN PATIENTS WITH PHENYLALANINE HYDROXYLASE DEFICIENCY. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2010;33:S104.
56. Nalin T, Schweigert Perry ID, Sitta A, Vargas CR, Saraiva-Pereira ML, Giugliani R, e cols.. Optimized loading test to evaluate responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH4) in Brazilian patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2011;104:S80-S5.
57. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, e cols.. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.
58. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, e cols.. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.
59. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology.* *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380-2.
60. Burton B, Grant M, Feigenbaum A, Singh R, Hendren R, Siriwardena K, e cols.. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2015;114(3):415-24.
61. Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, De Laet C, Leuzzi V, e cols.. 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.
62. Burton BK, Nowacka M, Hennermann JB, Lipson M, Grange DK, Chakrapani A, e cols.. 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.



63. Lee P, Treacy EP, Crombez E, Wasserstein M, Waber L, Wolff J, e cols.. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(22):2851-9.
64. Vernon HJ, Koerner CB, Johnson MR, Bergner A, Hamosh A. Introduction of sapropterin dihydrochloride as standard of care in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2010;100(3):229-33.
65. Singh RH, Quirk ME, Douglas TD, Brauchla MC. BH(4) therapy impacts the nutrition status and intake in children with phenylketonuria: 2-year follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(6):689-95.
66. Ziesch B, Weigel J, Thiele A, Mütze U, Rohde C, Ceglarek U, e cols.. Tetrahydrobiopterin (BH4) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(6):983-92.
67. Scala I, Concolino D, Della Casa R, Nastasi A, Ungaro C, Paladino S, e cols.. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria treated with tetrahydrobiopterin: a seven years experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:14.
68. Longo N, Siriwardena K, Feigenbaum A, Dimmock D, Burton BK, Stockler S, e cols.. 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):365-73.
69. Lindegren ML, Krishnaswami S, Reimschisel T, Fannesbeck C, Sathe NA, McPheeters ML. A Systematic Review of BH4 (Sapropterin) for the Adjuvant Treatment of Phenylketonuria. *JIMD Rep*. 2013;8:109-19.
70. Humphrey M, Nation J, Francis I, Boneh A. Effect of tetrahydrobiopterin on Phe/Tyr ratios and variation in Phe levels in tetrahydrobiopterin responsive PKU patients. *Mol Genet Metab*. 2011;104(1-2):89-92.
71. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S163-9.
72. Burton BK, Bausell H, Katz R, Laduca H, Sullivan C. Sapropterin therapy increases stability of blood phenylalanine levels in patients with BH4-responsive phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab*. 2010;101(2-3):110-4.
73. Lambruschini N, Perez-Duenas B, Vilaseca MA, Mas A, Artuch R, Gassio R, e cols.. Clinical and nutritional evaluation of phenylketonuric patients on tetrahydrobiopterin monotherapy. *Mol Genet Metab*. 2005;86 Suppl 1:S54-60.
74. CDEC. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE - Sapropterin dihydrochloride 2016 [Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0472_complete_Kuvan-Oct-28-16.pdf].
75. Infarmed. Despacho n.º 1261/2014, de 14 de janeiro 2014 [Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2F&_101_assetEntryId=1075867&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%2F%26_3_keywords%3Dsapropterina%26_3_groupId%3D15786%26_3_struts_action%3D%2Fsearch%2Fsearch].
76. PBS. Sapropterin [Available from: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10086W-10087X>].
77. NHS-Scotland. Scottish Medicines Consortium - Sapropterin (Kuvan) 100mg soluble tablet - Statement of Advice (No.558/09) 2009 [Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_sapropterin_Kuvan_Non_Submission_FINAL_May_2009.pdf].
78. NHS-England. Clinical Commissioning Policy: The use of Sapropterin in children with Phenylketonuria 2015 [Available from: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2015/10/e06pa-sapropterin-chld-phenylketonuria-oct15.pdf>].
79. BRASIL. Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde. Disponível em: <www.bps.saude.gov.br>. Acesso em: 20 jul. 2018.
80. BRASIL. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos: Preços de Medicamentos para Compras Públicas. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Atualizada em 11/07/2018. Acesso em: 20 jul. 2018.



81. BRASIL. Banco Central do Brasil. Atualizada em 08/06/2018. Disponível em: <<http://www.bcb.gov.br>>. Acesso em: 22 jul. 2018.
82. Nutricia. Advanced Medical Nutricion. Disponível em: <<http://www.nutricia.pt/area-terapeutica/categoria/3/doencas-metabolicas/1/fenilcetonuria>>. Acesso em: 18 maio. 2018.
83. Nalin T, Schweigert Perry ID, Sitta A, Vargas CR, Saraiva-Pereira ML, Giugliani R, et al. Optimized loading test to evaluate responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH4) in Brazilian patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011;104:S80-S5.
84. Rohr F, Wessel A, Brown M, Charette K, Levy HL. Adherence to tetrahydrobiopterin therapy in patients with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2015 Jan;114(1):25-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.10.013. Epub 2014 Oct 31. PubMed PMID: 25467057.
85. Nicola Longo, Georgianne L. Arnold, Gabriella Pridjian, Gregory M. Enns, Can Ficioglu, Susan Parker, Jessica L. Cohen-Pfeffer, Long-term safety and efficacy of sapropterin: The PKUDOS registry experience, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 114, Issue 4, 2015.
86. Amy Cunningham, Heather Bausell, Mary Brown, Maggie Chapman, Kari DeFouw, Sharon Ernst, Julie McClure, Helen McCune, Donna O'Steen, Amy Pender, Jill Skrabal, Ann Wessel, Elaina Jurecki, Renée Shediach, Suyash Prasad, Jane Gillis, Stephen Cederbaum, Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 106, Issue 3, 2012.
87. BRASIL. IBGE. Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA. Tabela 2645- Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade-Brasile e Grandes Regiões. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>>. Acesso em: 20 jul. 2018.



ANEXO I

TABELA 15: SÍNTESE DOS ESTUDOS SOBRE O EFEITO DA FORMA SINTÉTICA DE BH4 NOS DESFECHOS SELECIONADOS.

Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança
Burton e cols., 2007 (46)#	489 ≥ 8 anos, FAL prévia ≥6 mg/dL e ≥ 8 mg/dL na visita de inclusão. Não aderentes ao tratamento dietético.	Ensaio fase II, aberto, multicêntrico	10 mg/kg/dia de BH4 (pacientes não aderentes à dieta restrita em FAL, determinado pela FAL plasmática, e instruídos a manter hábitos alimentares durante o estudo)	8 dias	21,8 (8,9); 8-48 anos	Responsividade ao BH4 (redução ≥ 30% na concentração plasmática de FAL, após 8 dias) n=485		Incidência e total de EAs; anormalidades em exames físicos ou laboratoriais (n=489)
<p>Resultados do(s) desfecho(s) primários (s): taxa de resposta = 96/485 (20%; IC95% 16–23). Ampla variabilidade foi observada nos subgrupos classificados de acordo com níveis de FAL no <i>baseline</i>: 54% dos participantes < 10, 24% entre 10-15, 10% entre 15-20, 10% ≥ 20 mg/dL.</p> <p>Informações reportadas sobre segurança: 482 EAs (281 atribuíveis ao BH4, variando de leve a moderado) foram reportados em 48% da amostra (distúrbios gastrointestinais entre os mais comuns). 5 EAs (4/489) foram graves (vômitos, enxaqueca, trombocitopenia). Um participante desenvolveu apendicite (não atribuído ao BH4).</p> <p>Limitações: curta duração para avaliação da segurança da intervenção; sem cálculo de valores preditivos do teste de triagem/rastreamento; resultados não generalizáveis para lactentes, idosos, não caucasianos e fenilcetonúricos responsivos a doses mais altas.</p>								
Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança



Levy e cols., 2007 (47)#	88 ≥ 8 anos, FAL prévia ≥10 mg/dL (ou ≥ 8 mg/dL após emenda de protocolo) na visita de triagem.	ECR, duplo-cego, multicêntrico*	10 mg/kg/dia de BH4 vs. placebo	6 semanas	20,4 (9,7); 8-49 anos	Concentração plasmática de FAL (basal vs seguimento)	Concentração plasmática de FAL (medições semanais)	Incidência de anormalidades físicas ou laboratoriais	EAs; em exames físicos ou laboratoriais
<p>Resultados do(s) desfecho(s) primário(s): diferença média de -4 mg/dL (IC95% -5,8 a -2,3; p<0,0001) entre os grupos. 44% (IC95% 28-60) no grupo intervenção e 9% (IC95% 2-20) no controle tiveram uma redução ≥ 30% da linha de base (p=0,0002).</p> <p>Resultados do(s) desfecho(s) secundário(s): diferença média de -3,8 mg/dL (IC95% -5,2 a -2,3; p<0,0001) entre os grupos.</p> <p>Informações reportadas sobre segurança: 11/47 no grupo intervenção e 8/41 no controle apresentaram EAs atribuíveis ao BH4 (p=0,8). Infecção no trato respiratório superior foi o mais incidente, seguido de cefaleia, sendo ambos mais frequentes no grupo controle. 1/47 e 2/41 apresentaram alterações em exames laboratoriais. Nenhum EA grave foi reportado.</p> <p>Limitações: curta duração para avaliação da segurança da intervenção; análise apenas por intenção de tratar; amostra composta apenas por responsivos a doses de 10mg/kg/dia; triagem prévia (Burton e cols., 2007) não discrimina os verdadeiros positivos (verdadeiramente responsivos a BH4); resultados não generalizáveis para crianças ≤ 2 anos, idosos, não caucasianos e fenilcetonúricos responsivos a doses mais altas.</p>									
Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança	
Lee e cols., 2008 (63)#	80\ ≥ 8 anos,	Ensaio de extensão aberto, não	5, 20, e 10 mg/ kg/dia de BH4 (fase: "titulação de dose forçada"; 6 semanas,	22 semanas	20,4 (9,6); 8-49 anos	Concentração plasmática de FAL (semanas 0, 2, 4, 6, 10, 12, 22)	-	Incidência de EAs; anormalidades em exames físicos ou laboratoriais	



pacientes com FNC e HPA não-FNC.	controlado, multicêntrico	2 para cada dose; sem <i>washout</i>);	(Nenhum teste estatístico foi realizado para análise de “eficácia”)	(n=80)
		10 mg/kg/dia de BH4 (fase: “análise”, 4 semanas);		
		5, 10, ou 20 mg/kg/dia de BH4, segundo concentração plasmática de FAL (fase: “dose fixa”, 12 semanas).	Proporção de participantes com decréscimo \geq 30% na concentração plasmática de FAL	
		Pacientes incluídos no estudo anterior de Levy e cols., 2007, responsivos ao BH4 no estudo de Burton e cols. 2007, e orientados a manter sua dieta durante o estudo		
<p>Resultados do(s) desfecho(s) primário(s): fase “titulação de dose forçada” e “análise”: média (DP) diminuiu de 13,9 (\pm6,6) para 12,3 (\pm6,3), 9,6 (\pm6,3), 10,8 (\pm6,3) e 10,7 (\pm6,5) mg/dL. Fase “dose fixa”: média (DP) variou de 10,2 (\pm6,1) para 10,7 (\pm6,3) mg/dL. A diferença de médias (semana 0 vs. 22) foi de -3,1 (\pm5,9) mg/dL. 25%, 46% e 55% (5, 10 e 20 mg/kg/dia, respectivamente), atingiram decréscimo \geq 30% (semana 0 vs. 2). 46% atingiram decréscimo \geq 30% (semana 0 vs. 22).</p> <p>Informações reportadas sobre segurança: 260 EAs foram reportados em 68/80 (82 EAs em 31/80 atribuíveis a BH4). Distúrbios gastrointestinais foram os mais incidentes, seguido por cefaleia/enxaqueca, dor/inflamação/infecção no trato respiratório superior. 2 EAs foram considerados graves (lesão na medula espinhal, infecção no trato urinário), não atribuíveis ao BH4. Não houve descontinuação do tratamento devido a EAs.</p>				



Limitações: sem cálculo de poder e de tamanho amostral; triagem prévia (Burton e cols., 2007) não discrimina os verdadeiros positivos (verdadeiramente responsivos a BH4); sem estimativa do efeito de transferência entre as doses; resultados não generalizáveis para crianças ≤ 2 anos, idosos, não caucasianos; ausência de grupo controle.

Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança
Trefz e cols., 2009 (52)#	45 4 a 12 anos, com FNC por deficiência de FAH, tolerância à FAL estimada em 1000 mg/dia e com controle dietético demonstrado por uma concentração média de FAL de 8mg/dL ao longo de 6 meses antes da inclusão no estudo e valor inferior a 8mg/dL no momento da inclusão.	ECR, duplo-cego, multicêntrico*	Parte 1: triagem para responsividae ao BH4 (20mg/kg/dia) por 8 dias Parte 2: pacientes considerados responsivos na parte 1 ingeriram 20 mg/kg/dia de BH4 vs. placebo; Dieta restrita em FAL nos 2 grupos. Suplemento de FAL nos 2 grupos, a partir da 3ª semana (dose variável de 10 a 50 mg/kg/dia de FAL, segundo algoritmo de controle da concentração plasmática de FAL)	10 semanas	7,7 (2,8) no grupo intervenção, 7,1 (2) grupo controle; 4-12 anos	Consumo de FAL tolerada (aumento ou diminuição cumulativa do suplemento prescrito), em mg/kg/dia (basal vs seguimento/A) Consumo total de FAL tolerada (dieta+suplemento), em mg/kg /dia (basal vs seguimento)	Responsividade a BH4 (redução $\geq 30\%$ na concentração plasmática de FAL após 8 dias) Concentração plasmática de FAL entre a semana 0 e 3.	Incidência e total de EAs (0-14 semanas); anormalidades em exames físicos ou laboratoriais



Resultados do(s) desfecho(s) primário(s): a diferença de médias de FAL tolerada entre os grupos foi de 17,7 (IC95% 9-27; $p < 0,001$). A média (DP) de consumo total na 10ª semana “quase” dobrou no grupo intervenção, atingindo 43,8 (24,6) (média na linha de base não reportada; $p < 0,001$). O grupo placebo aumentou de 16,3 (8,4) para 23,5 (12,6) (reportado como não significativo, valor p não informado).

Resultados do(s) desfecho(s) secundário(s): taxa de resposta = 55,5%. Os responsivos sofreram redução média (DP) de 3,4 mg/dL (2,3), e variação da média (DP) de 64% (17.5%). Média (DP) em não respondedores foi estável entre 1o e 8o dia: de 3,9 (3) a 4,3 (2,8) mg/dL. Diferença de médias de -2,4 mg/dL (IC95% -3,2 a -1,6; $p < 0,001$) no grupo intervenção, e de -1,6 mg/dL (IC95% -4,1 a 0,9; $p = 0,20$) no grupo placebo. Diferença média (EP) de -2,2 mg/dL (0,4) entre os grupos ($p < 0,001$).

Informações reportadas sobre segurança: 128 EAs reportados em 34/45, distribuídos proporcionalmente entre os grupos. Distúrbios gastrointestinais, rinorreia e cefaleia foram os mais incidentes no grupo intervenção. Ocorreu EA grave (não atribuído a BH4) em 1 participante do grupo intervenção (infecção estreptocócica) e 1 do controle (apendicite). Neutropenia leve/ moderada foi observada em 7/33 do grupo intervenção e 2/12 do controle.

Limitações: resultados generalizáveis apenas para crianças > 2 anos e pré-adolescentes; grupo controle relativamente pequeno (razão 3:1), dificultando inferências causais.

Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança
Vernon e cols., 2010** (64)	36 Sendo que 5 não aderiram ao estudo e 2 não puderam ser classificados. !8 foram considerados responsivos	Ensaio aberto, não controlado*	7-20 mg/kg/dia de BH4 (não foram utilizados critérios de dieta ou concentração de FAL para inclusão)	30 dias	19; 3-58 anos	Responsividade ao BH4 (redução $\geq 30\%$ na concentração plasmática de FAL, 0-7/15 dias $n=29$ Concentração plasmática de FAL (basal vs seguimento) $n=18$	Consumo de FAL, variação em % e em mg/kg/dia (14 responsivos com dieta restrita)	-

Resultados do(s) desfecho(s) primário(s): taxa de resposta = 62%. Participantes com FNC “clássica” (>20 mg/dL) e “variante” (>6,6 e <20 mmg/dL) apresentaram taxa de resposta de 26,6% e 100%, respectivamente. Responsivos com dieta não restrita ($n=4$): média diminuiu ($p=0,035$) de 17,3 mg/dL (amplitude: 7,3 – 24,1) para 9,1 (amplitude: 2,7 – 13,1). Responsivos com dieta restrita ($n=14$): média diminuiu ($p < 0,001$) de 8 mg/dL (amplitude: 3,7 – 17,5) para 3,7 (amplitude: 0,5 – 11,5).

Resultados do(s) desfecho(s) secundário(s): houve aumento do consumo de FAL, variando de 10% a 488% (mediana: 63,5%). A média de FAL tolerada aumentou de 21 para 41 mg/kg/dia



Limitações: curta duração para avaliação da segurança da intervenção; sem cálculo de poder e de tamanho amostral (nenhum teste aplicado); resultados não generalizáveis para crianças ≤ 2 anos, idosos; ausência de grupo controle..

Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança
Singh e cols., 2010** (65)	6 Pacientes COM FNC bem controlada	Ensaio aberto, não controlado*	Estágio 1: determinação de responsividade (20 mg/kg/dia de BH4) e determinação de tolerância a FAL(uso de leite em pó) Estágio 2: pacientes responsivos no estágio 1 receberam 20 mg/kg/dia de BH4. Ajuste de FAL da dieta e de quantidade de fórmula metabólica. Pacientes em uso de dieta e fórmula metabólica	24 meses	8,7 (2,5); 5-12 anos	Consumo de FAL tolerado, em mg/kg/dia (basal vs. 3º mês) Consumo de “proteína” total (dietética + fórmula), em g/kg/dia (0, 3, 12, 24 meses)	Responsividade a BH4 (redução $\geq 30\%$ na concentração plasmática de FAL, em 7 dias) Concentração plasmática de FAL	-
<p>Resultados do(s) desfecho(s) primário(s): FAL prescrita aumentou 3,3 vezes: de uma média (DP) de 11,9 (4,1) para 39,9 (11,5) ($p=0,001$), e de uma média (DP) de FAL dietética de 15,9 (5,3) para 34,2 (13,8) ($p=0,007$). Média (DP) se manteve em torno de 1,0 (0,08) ao longo de 24 meses. Houve mudança significativa na fonte de proteína (descrição gráfica): o consumo de proteína intacta (dietética) aumentou ($p=0,0006$), e o proveniente de fórmula diminuiu ($p=0,0002$).</p> <p>Resultados do(s) desfecho(s) secundário(s): Amplitude das concentrações de FAL plasmática permaneceu entre 2 e 6 mg/dL (descrição gráfica).</p> <p>Limitações: sem cálculo de poder e de tamanho amostral (tamanho amostral muito pequeno) ; ausência de grupo controle.</p>								



Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança
Burton e cols., 2011 (62)#	90 Pacientes que completaram Lee e cols., 2008 (63) ou Trefz e cols., 2009 (52) ou ainda que saíram previamente do último por aumento da FAL plasmática após aumento experimental de FAL alimentar	Ensaio de extensão aberto, não controlado, multicêntrico	Pacientes responsivos ao BH4 em estudos anteriores (Lee e cols. 2008 e Trefz e cols. 2009) Doses ajustáveis (comprimidos intactos ou dissolvidos) de BH4: média (DP) de 16,4 (4,4) e amplitude de 4,8-22,1 mg/ kg/dia O estudo não previa restrições dietéticas e FAL alimentar não foi monitorada. Contudo, os pacientes eram instruídos a manter as recomendações prescritas pelos seus centros de tratamento).	3 anos	16,4 (10,2); 4-50 anos	-	Concentração plasmática FAL	Incidência de EA; anormalidades em exames físicos ou laboratoriais (n=111)



Resultados do(s) desfecho(s) secundário(s): a média (DP) na linha de base foi de 10,1 mg/dL (5,4). Em 50% dos participantes com concentrações acima das diretrizes de tratamento na linha de base, as concentrações decaíram para o "intervalos recomendados" durante o estudo (dados não reportados).

Informações reportadas sobre segurança: a maioria dos EAs foram leves/moderados e não atribuíveis ao BH4. Os mais comuns foram rinorreia, diarreia, dor faringo-laríngea, vômitos, gastroenterite viral e cefaleia, os 3 últimos atribuíveis ao BH4. 13/90 dos que completaram o estudo apresentaram plaquetopenia, e 3/90 descontinuaram por EAs atribuíveis ao BH4 (dificuldade de concentração, plaquetopenia e diarreia intermitente). 1 de 7 EAs graves foi atribuído ao BH4 (refluxo gastroesofágico). 4,5% apresentaram níveis transitórios de FAL \leq 0,4 mg/dL (limite inferior da faixa normal), e 24% apresentaram níveis transitórios de FAL \leq 2 mg/dL, (limite inferior recomendado para fenilcetonúricos).

Limitações: sem cálculo de poder e de tamanho amostral (nenhum teste aplicado); triagem prévia (Burton e cols., 2007) não discrimina os verdadeiros positivos (verdadeiramente responsivos a BH4); resultados não generalizáveis para crianças \leq 2 anos, idosos e não caucasianos; ausência de grupo controle.

Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança
Ziesch e cols., 2012** (66)	14 4 – 18 anos, com FNC	Ensaio aberto, não controlado*	Período 1: determinação da tolerância a FAL (dias -3 a 0) Período 2: dobrar consumo de FAL (dias 0 – 14) Período 3: 20 mg/kg/dia de BH4 e aumento de consumo de FAL (dias 14 - 42) Período 4: 20 mg/kg/dia de BH4 para pacientes responsivos (dias 43 – 90)	90 dias	10,3 (4,1); 4-18 anos	Pontuação no questionário estruturado <i>HRQoL</i> : versões p/ crianças, adolescentes e responsáveis pela guarda, com 24 itens (escala <i>Likert</i> 0-4) distribuídos em 6 domínios	Consumo de FAL, em mg/dia (0, 14, 42 e 90 dias; <i>baseline</i> vs. 42º dia) Responsividade ao BH4 (redução > 30% ou 10-30% na concentração plasmática de FAL (28 dias) Concentração plasmática de FAL (sangue seco) (0, 14, 42 e 90 dias)	Incidência de EAs



Todos os pacientes receberam dieta e fórmula metabólica

Resultados do(s) desfecho(s) primário(s): pontuações (*HRQoL*) comparadas entre responsivos (n=8) e não-responsivos (n=6) ao BH4: não houve diferença significativa entre os grupos ao longo do tempo. Houve diferença significativa apenas na variação da média de pontuação dos responsivos ao longo do tempo (p=0,05). No *endpoint*, auto-avaliação de fenilcetonúricos e seus responsáveis sobre o bem-estar físico foi melhor (p=0,017 e p<0,001, respectivamente) do que a dos controles saudáveis (valores de referência de amostra normativa obtidos na validação do *HRQoL*).

Resultados do(s) desfecho(s) secundário(s): variação significativa na média (DP) entre os 8 responsivos ao BH4 ao consumo de Phe em mg/dia (p=0,006): 629 (476), 1372 (672), 1386 (661), 2131 (1084). Entre não-responsivos não houve variação significativa (p=0,179): 445 (176), 733 (244), 718 (234), 524 (205). Ao final do 42º dia, entre os grupos, houve diferença significativa (p=0,026). 6/8 conseguiram parar completamente a restrição protéica dietética. 4 participantes apresentaram redução > 30%, e 3 entre 10-30% (de modo geral, os autores reportam 8 responsivos e 6 não responsivos). Variação significativa na média (DP) entre responsivos ao BH4 (p=0,018): 4,7 (±2,4), 6,2 (±2,6), 3,9 (±1,6), 5 (±2,2) mg/dL. Entre não-responsivos, a variação foi de (p=0,053): 7,8 (±2,3), 12,2 (±2,8), 10,9 (±2,2), 10,3 (±1,9) mg/dL.

Informações reportadas sobre segurança: nenhum EA foi reportado.

Limitações: curta duração para triagem/rastreamento de responsivos a BH4; sem cálculo de poder e de tamanho amostral; resultados generalizáveis apenas para crianças > 2 anos e adolescentes (e respectivos pais ou detentores da guarda); ausência de grupo controle.

Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança
Scala e cols., 2015** (67)	17 ≥ 4 anos, FNC ou HPA que necessitasse tratamento dietético	Ensaio aberto, não controlado*	Pré teste: inquéritos alimentares para saber tolerância a FAL. Teste de triagem: responsividade em 48h com 20 mg/kg/dia de BH4 Terapia de longo prazo: dose inicial de	2 anos	18-29 anos que necessitassem de dieta	Concentração plasmática de FAL ("antes e depois" do tratamento com BH4) n=17	Responsividade ao BH4 (redução > 30% na concentração plasmática de FAL) 48h, n=43 Consumo de FAL dietética tolerada, em mg/dia ("antes e depois" do tratamento com BH4)	Incidência de EAs; em exames físicos ou laboratoriais



10 mg/kg/dia
(modificada para
alguns participantes
ao longo do estudo)
associado à dieta

Teste de retirada: 7
pacientes pararam
uso de BH4 por 10
dias para confirmar
eficácia da terapia.

Resultados do(s) desfecho(s) primário(s): na terapia a longo prazo a mediana (percentil 10-90) apresentou diferença significativa ($p < 0,01$): antes foi de 5,3 mg/dL (2,1 - 12), depois foi de 8,1 mg/dL (3,3 – 12,7). 4 apresentaram diminuição significativa na variabilidade intraindividual, 7 permaneceram estáveis, e 6 apresentaram aumento, comparado com a mediana do basal.

Resultados do(s) desfecho(s) secundário(s): taxa de resposta ao BH4= 44%. Taxa de redução do nível de FAL entre responsivos a BH4 variou entre 33,3% e 77,1%. 9 participantes apresentaram resposta rápida (0-24h) e 10 apresentaram resposta lenta (24-48h). A tolerância a FAL na terapia a longo prazo aumentou em todos os casos em 2,3 a 11,6 vezes em comparação com a tolerância histórica, calculada aos 5 anos de idade. A tolerância média foi de 583 ± 443 mg FAL/dia antes da terapia com BH4 e 2798 ± 1568 mg FAL/dia durante o uso de BH4 ($p < 0,0001$).

Informações reportadas sobre segurança: EAs foram reportados em 7/17. Em 3/17, os sintomas eram atribuíveis a BH4: 1 apresentou dor epigástrica e náuseas durante 2 meses (dose foi reduzida de 15 para 10 mg/kg/dia, depois retirada com remissão completa dos sintomas. Após 2 meses, BH4 foi reintroduzido sem problemas clínicos) e 2/17 queixaram-se de cefaleia. Houve sintomas gastrointestinais em 2/17, ambos hospitalizados por dor abdominal aguda, aumento da contagem de neutrófilos e sinais de apendicite aguda. Ambos suspenderam BH4 temporariamente e se recuperaram após terapia antibiótica, sem necessidade de cirurgia. Após 1 mês, retomaram BH4 sem efeitos secundários. EAs não atribuídos a BH4 foram relatados em 3/17 (anorexia leve, sintomas psicóticos, seminoma testicular). Uma paciente de 23 anos engravidou durante o estudo e o BH4 foi suspenso na sétima semana de gestação. O recém nascido apresentou desenvolvimento normal até os 12 meses de seguimento.

Limitações: sem cálculo de poder e de tamanho amostral; resultados generalizáveis apenas para adolescentes; ausência de grupo controle.

Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança
Burton e cols., 2015 (60)	206 Respondedores ao BH4 118; sendo 38 com	ECR, duplo-cego, multicêntrico*	Pacientes considerados responsivos ao BH4 foram incluídos	26 semanas	19,0 (11,2) anos no grupo placebo; 19,5 (12,7) anos no	Pontuação total ((n=118 e 38 responsivos com sintomas do transtorno	Pontuação em BRIEF (GEC, MI, BRI) em amostra estratificada em <18 anos e em ≥ 18 anos (semana 0 vs.	Incidência de EAs; anormalidades em exames físicos ou laboratoriais



sintomas de TDAH ≥ 8 anos, Com FNC e em dieta	BH4 (dose não informada) vs. placebo (até semana 13)	grupo de déficit de atenção e hiperatividade - TDAH	13) <18 anos= 65; n=206 (ECR) e 199 (ensaio aberto, não controlado)	Responsividade ao BH4 (redução média ≥ 20% nos níveis de FAL = diferença entre valores da linha de base/ triagem e da média dos 3 níveis mais baixos de FAL nas 4 primeiras semanas).				
	Grupo placebo passou a receber BH4 da semana 13 a 26			Concentração plasmática de FAL (n=118) (semanas 0, 4, 8, 13, 17, 21, 26)				
	Ambos os grupos mantiveram dieta prévia ao estudo							
<p>Resultados do(s) desfecho(s) primário(s): não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e placebo quando estratificado pela presença (-4,2; IC95% -8,9 a 0,6; p=0,085) ou ausência (-1,8; IC95% -4,0 a 0,4; p=0,102) de sintomas de TDAH. Análises de subgrupo (idade < 18 anos) mostraram melhora nos efeitos estimados de BH4 para TDAH-RS (-6,2; IC95% -11,9 a -0,5; p= 0,034) e para subescala de “inatenção” (-4,7; IC95% -8,8 a -0,5; p=0,030) em fenilcetonúricos sob tratamento com BH4 e com sintomas de TDAH (n=13), comparados ao grupo placebo (n=13).</p>								
<p>Resultados do(s) desfecho(s) secundário(s): no BRIEF reportado por pais de fenilcetonúricos < 18 anos, houve decréscimo no GEC de -4,1 (IC95% -7,9 a -0,3; p=0,034) na comparação entre os grupos intervenção e placebo. Também houve decréscimo no MI de -4,4 (IC95% -8,5 a -0,3; p=0,038) e um decréscimo limítrofe no BRI de -3,4 (IC95% -6,8 a 0; p=0,053). No BRIEF auto-relatado (fenilcetonúricos ≥ 18 anos), GEC, MI ou BRI não diferiram significativamente entre os grupos intervenção e placebo. A taxa de resposta ao teste foi de 57% (118/206). Os gráficos apresentam maior declínio da média no grupo intervenção, comparado ao placebo, e uma média uniforme entre os dois grupos após semana 13.</p>								
<p>Informações reportadas sobre segurança: 95% dos EAs foram classificados como leve/moderado. 1 EA possivelmente ou provavelmente relacionado ao BH4 levou à descontinuação (aumento da frequência cardíaca). 3 EAs graves (aumento do nível de aminoácidos, concussão e fascite necrotizante) ocorreram durante o ECR no grupo placebo. 1 EA grave adicional (epilepsia), atribuível a BH4, ocorreu durante o ensaio aberto em indivíduo que mudou do grupo placebo para intervenção. Nenhum EA grave levou à descontinuação.</p>								
<p>Limitações: dose administrada não reportada; avaliação de TDAH por instrumento auto-aplicável; pequeno tamanho amostral para análises separadas de crianças/adolescentes e adultos com sintomas de TDAH; resultados generalizáveis para adolescentes, adultos e caucasianos.</p>								
Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança



<p>Longo e cols., 2015 (68)</p> <p>55 0 – 6 anos, com FNC/HPA, e pelo menos 2 FAL plasmática ≥ 6mg/dL com 3 dias de diferença</p> <p>Ensaio aberto, não controlado de (análise de interim), multicêntrico*</p> <p>Avaliação de responsividade: durante 4 semanas pacientes receberam 20 mg/kg/dia de BH4</p> <p>2 anos Estudo prevê acompanhamento de 7 anos</p> <p>3,14 (2,16); 0-6 anos</p> <p>Quocientes de inteligência (QI) em grande escala (n=25) (basal vs. seguimento)</p> <p>Consumo de FAL dietética prescrita, em mg/kg/dia (meses 0, 1, 3, 6, 12, 18, 24)</p> <p>Incidência de EAs; anormalidades em exames físicos ou laboratoriais</p> <p>Responsividade ao BH4 (redução média ≥ 30% na concentração plasmática de FAL, em 4 semanas)</p> <p>Concentração plasmática de FAL (meses 0, 1, 3, 6, 12, 18, 24)</p> <p>Pacientes considerados responsivos passaram a receber 20 mg/kg/dia de BH4, que poderia ser diminuído conforme tolerância ao mesmo</p> <p>Estudo associado a tratamento padrão</p>										
<p>Resultados do(s) desfecho(s) primário(s): a média (DP) de QI foi de 103 (12) na linha de base, e 104 (10) ao fim de 2 anos (p=0,50). Para crianças com menos de 30 meses de idade, a pontuação composta cognitiva de BSITD se manteve dentro da faixa média.</p> <p>Resultados do(s) desfecho(s) secundário(s): aumento nas médias de consumo de FAL em todas as faixas etárias (p<0,05). A taxa de resposta ao BH4 pelo nível de FAL plasmática foi de 75% (71/95). Houve decréscimo acentuado nas médias de FAL plasmática em todas as faixas etárias da linha de base ao mês 1, e uma estabilização entre meses 3 e 24, ainda abaixo da linha de base, com exceção do mês 18. De modo geral, houve redução significativa da média para todas as faixas etárias (p<0,05).</p> <p>Informações reportadas sobre segurança: EAs atribuíveis ao BH4 incluíram dor abdominal, diarreia, vômitos, infecções no ouvido e no trato respiratório superior, congestão nasal e cefaleia. Foram reportados 6 EAs graves (constipação, tosse persistente, pneumonia, lesão, complicação de anestesia e convulsões) em 9% da amostra. Nenhum dos EAs graves foi atribuído ao BH4.</p> <p>Limitações: sem cálculo de poder e de tamanho amostral; análise de interim; ausência de grupo controle; resultados generalizáveis para caucasianos.</p>										
Autor	n	Desenho	Intervenção	Duração	Mediana ou média (DP) de idade; amplitude	Desfecho(s) primário(s)	Desfecho(s) secundário(s)	Segurança		



Muntau e cols., 2017 (61)	54 < 4 anos com FNC ou HPA não-FNC, boa adesão ao tratamento dietético e bom controle metabólico	ECR, aberto, multicêntrico*	Incluídos pacientes responsivos ao BH4 10-20 mg/kg/dia de BH4 + tratamento convencional (dieta restrita em FAL) vs. Tratamento convencional	26 semanas	21,1 (12,3) no grupo intervenção, 21,2 (12) no grupo controle; 2-47 meses	Consumo de FAL dietética tolerada (ajuste segundo algoritmo de controle da concentração plasmática de FAL), em mg/kg/dia (semanas 2-26, mensurações a cada 2 semanas; semana 0 vs. semana 26 em cada grupo) Concentração plasmática de FAL (sangue seco) (variações nas semanas 2-26, mensurações a cada 2 semanas)	Responsividade a BH4 (redução > 30% na concentração plasmática de FAL em 24h) n=109 (dose=20mg/kg) Desenvolvimento neuromotor : marcos de desenvolvimento em “linguagem”, “motor fino”, “motor bruto”, “pessoal-social” (semanas 0, 12 e 26) n=56	Incidência de EAs; anormalidades em exames físicos ou laboratoriais
---------------------------	--	-----------------------------	--	------------	---	---	--	---

Resultados do(s) desfecho(s) primário(s): tolerância a FAL prescrita foi de 30,5 (IC95% 18,7 a 42,3) mg/kg/dia a mais no no grupo intervenção, comparado ao controle (p<0,001). Diferença entre grupos na tolerância a FAL registrada no diário alimentar foi de 33,7 (IC95% 21,4 a 45,9; p<0,001). Diferença por “adesão ao protocolo” foi de 36,4 (IC95% 25,4 a 47,4; p<0,001). Diferença de médias (DP) de tolerância a FAL dentro de cada grupo, entre as semanas 0 e 26, foi de 36,9 (27,3) no grupo intervenção (p<0,001), e 13,1 (19,6) no controle (p=0,002). Com relação ao nível de FAL, no grupo controle, as médias ajustadas foram estáveis, com aumento médio (DP) de 0,4 mg/dL (0,4) na semana 26. No grupo intervenção, a média (DP) decresceu 1,8 mg/dL (0,3) na semana 4, retornando gradualmente aos níveis observados no grupo controle. Na semana 26, as médias ajustadas (DP) foram semelhantes: 5 (1,89) mg/dL no grupo intervenção, e 5,7 (1,9) mg/dL no grupo controle, com diferença ajustada entre os grupos de 0,54 mg/dL (IC95% -1,6 a 0,5; p=0,290).

Resultados do(s) desfecho(s) secundário(s): taxa de resposta ao BH4 = 56/109. A maioria dos participantes apresentaram desenvolvimento neuromotor considerado normal. Não houve diferença entre os grupos no desenvolvimento motor fino (p=0,221), motor bruto (p=0,733), pessoal-social (0,157) e de linguagem (p=0,208).

Informações reportadas sobre segurança: todos relataram ≥ 1 EA, considerado leve na maioria dos casos. Número de EAs foi semelhante entre os grupos e relacionados, na maioria dos casos, a doenças comuns da infância: EAs mais comuns nos grupos intervenção e controle foram: pirexia (63 e 66,7%), tosse (48,1 e 48,1%) e nasofaringite (48,1 e 40,7%), respectivamente. EAs mais comuns no grupo intervenção, atribuíveis ao BH4, foram: diminuição da concentração de aminoácidos (22,2%) e rinite e vômitos (7,4%). % de EA grave foi maior no grupo intervenção (11,1 vs. 3,7%), todos não atribuídos ao BH4. Não houve descontinuação devido a EAs.

Limitações: resultados generalizáveis para crianças < quatro anos; curta duração para observar um efeito (significância clínica) nos desfechos relativos ao desenvolvimento neuromotor.

Legenda: BH4: tetrahidropterina; DP: desvio padrão; EAs = eventos adversos; EP: erro padrão; FAL = fenilalanina

*Com teste de triagem. **Não define desfecho primário/secundário.



Parte da amostra de Burton *e cols.* (46) progrediu para o ECR de Levy *e cols.* (47) e ensaios de Lee *e cols.*, (63) e Burton *e cols.*, (62); e parte da amostra de Trefz *e cols.* (52) progrediu para o ensaio de Burton *e cols.* (62).



ANEXO II

TABELA 16: SINTESE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS SOBRE O EFEITO DA SAPROPTERINA NOS DESFECHOS SELECIONADOS.

Autor	Classificação	Artigos incluídos	Desenho do estudo	n	Desfecho(s)	Conclusões
Lindegren e cols., 2013 (69)	Revisão sistemática	Levy e cols., 2007 (47)	ECR	89	Nível de FAL	Os achados estão relacionados à diminuição da FAL plasmática e aumento da tolerância à FAL naqueles que utilizaram o BH4. Os EA são menores e não ocorreram mais frequentemente em pacientes comparado a controles. Embora ajam dados de evidencia moderada a ampla com efeito positivo do BH4 em reduzir os níveis de FAL, evidência de desfechos a longo prazo ainda são baseadas em associações indiretas. Limitações: Não foi possível metanalisar os estudos, inclui estudos com delineamentos relatos de caso.
		Lee e cols., 2008 (63)	Extensão	80	Nível de FAL	
		Trefz e cols., 2009 (52)#	ECR	46	Nível de FAL; Tolerância à FAL	
		Vernon e cols., 2010 (64)	EC Aberto	36	Nível de FAL; Tolerância à FAL	
		Burton e cols., 2011 (62)#	Extensão	90	Nível de FAL	
		Humphrey e cols., 2011 (70)	Coorte	34	Nível de TIR, Razão FAL/TIR; Variabilidade de níveis de FAL e TIR	
		Trefz e cols., 2010 (71)	RC	16	Nível de FAL; Tolerância à FAL	
		Burton e cols., 2010 (72)	RC	37	Nível de FAL; variabilidade da FAL	
		Burlina e Blau, 2010 (53)	RC	12	Tolerância à FAL	
Lambruschini e cols., 2005 (73)	RC	14	Nível de FAL; Tolerância à FAL; Liberação da dieta; Quociente de inteligência; Quociente de desenvolvimento; Níveis plasmáticos de micronutrientes; Biopterina urinária; Estado nutricional			
Somaraju e Merrin, 2015 (27)	Revisão sistemática + metanálise	Levy e cols., 2007 (47)	ECR	89	Concentração plasmática de FAL, dados provenientes de Levy e cols., 2007 e Trefz e cols., 2009. Os dados dos dois estudos não puderam ser combinados em meta-análise pois eram provenientes de diferentes pontos de tempo. Dados analisados são provenientes de cada um dos estudos isoladamente, analisando a mudança da FAL plasmática em relação ao ponto basal e a média de diferença na concentração de FAL entre os grupos.	Há evidências de benefícios a curto prazo em fenilcetonúricos responsivos ao BH4. Não há evidências sobre efeitos a longo prazo e nenhuma evidência clara de eficácia na fenilcetonúria Clássica.
		Trefz e cols., 2009 (52)	ECR	46		



FAL tolerada, em mg/kg/dia; Consumo total de FAL (FAL dietético + FAL suplementado) em mg/kg/dia . Foram incluídos dados somente de Trefz e cols., 2009 para essa variável.

Aumento significativo da tolerância à FAL no grupo que recebeu BH4. A diferença entre grupos na mudança de FAL tolerada foi de 17,7 mg/kg/dia (IC 95%: 8,88 – 26,52).

Razão de riscos de eventos adversos (segurança) atribuíveis a BH4, dados provenientes de Levy e cols., 2007 e Trefz e cols., 2009. Os dados dos dois estudos puderam ser combinados em meta-análise em relação a infecção do trato respiratório superior, cefaleia, vômitos, dor abdominal, diarreia e pirexia

Não houve diferença significativa entre os grupos intervenção (BH4) e controle (placebo) na metanálise de efeitos fixos para infecção do trato respiratório superior (RR: 0,63; IC95% 0,29-1,36), cefaléia (RR: 0,84; IC95% 0,36-1,96), vômitos (RR: 1,04; IC95% 0,28-3,91), dor abdominal (RR: 0,51; IC95% 0,12-2,21), diarreia (RR: 1,31; IC95% 0,32-5,43) e pirexia (RR: 0,78; IC95% 0,23-2,69). Não houve eventos adversos graves atribuíveis a BH4.

Limitações: metanálise combinou resultados de apenas 2 estudos.

Legenda: BH4: tetrahidrobiopterina; EA: evento adverso; EC: ensaio clínico; ECR: ensaio clínico randomizado; FAL = fenilalanina; RC: relato de casos; RR: risco relativo.
parte da amostra de Trefz e cols.. (52) progrediu para o ensaio de Burton e cols.. (62).



ANEXO III

TABELA 17: AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS PELO MÉTODO GRADE.

DESFECHO	No de estudos	n	Reduzem a qualidade					Aumentam a qualidade		
			LM	IN	EI	IM	VP	Magnitud e do efeito	Fatores de confusão residuais	Dose-respost a
Tolerância à FAL	7	205	Sim	Não	Não	Não	Sim	Muito alta	Não	Não
Qualidade de vida	1	14	-	-	-	-	-	-	-	-
Inclusão na sociedade	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desenvolvimento neuropsicomotor / alteração comportamental	3	199	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Tratamento na gestação	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Segurança	10	1159	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não

LM: limitações metodológicas (risco de viés); **IN:** inconsistência; **EI:** evidência indireta; **IM:** imprecisão; **VP:** viés de publicação.

FAL: fenilalanina

Delineamento da melhor evidência: ECR (ensaio controlado randomizado).

Direção do efeito: Os estudos incluídos apresentam benefícios sobre a maioria dos desfechos selecionados, sobretudo quando a dosagem da forma sintética de BH4 é combinada a uma dieta com teores de fenilalanina personalizados.

Nível de evidência por desfecho na terapia de adição: tolerância à FAL: moderado; desenvolvimento neuropsicomotor/ alteração comportamental: muito baixo; segurança: moderado.