

# Dicloridrato de Sapropterina para o tratamento da Fenilcetonúria

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

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

*Elaboração do Relatório*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1-** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## QUADROS

Quadro 1. Guia dietético para pacientes com Fenilcetonúria .....	30
Quadro 2. Níveis-alvo de fenilalanina preconizados .....	31
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. ....	32
Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante .....	34
Quadro 5. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante .....	37
Quadro 6. Resumo dos desfechos, avaliados pelo GRADE .....	26
Quadro 7. Características metodológicas do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante .....	33
Quadro 8. Razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.131.036,29/QALY do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante .....	42

## FIGURAS

Figura 1. Fluxograma PRISMA .....	37
Figura 2. Mostra os estudos e a figura gerada pela ferramenta de análise de risco de viés, RoB 2.0, da Cochrane .....	25
Figura 3. Estados de saúde do modelo econômico, apresentado pelo demandante. ....	35
Figura 4. Custo-utilidade Dicloridrato de sapropterina + dieta restrita em relação a dieta restrita após 1.000 simulações .....	43

## TABELAS

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda. ....	35
Tabela 2. Risco de viés – RoB 2.0 Cochrane.....	25
Tabela 3. Resultados da concentração de fenilalanina no sangue em ambos os grupos .....	25
Tabela 4. Eventos adversos relatados no estudo.....	25
Tabela 5. Resultados da tolerância ao consumo de fenilalanina em ambos os grupos.....	26
Tabela 6. Efeitos adversos .....	26
Tabela 7. Resultados do desfecho primário relatado no estudo .....	27
Tabela 8. Efeitos adversos .....	28
Tabela 9. Dose recebida pelos pacientes durante o período de dose fixa .....	29
Tabela 10. Efeitos adversos .....	29
Tabela 11. Efeitos adversos relatados pelo estudo.....	30



Tabela 12. Definição de estados de saúde no modelo .....	36
Tabela 13. Níveis alvo de Fenilalanina, de acordo com a idade .....	36
Tabela 14. Sintomas considerados na definição dos estados de saúde do modelo econômico apresentado.....	36
Tabela 15. Valores de utilidade de estados de saúde para adultos, segundo consenso de Lloyd e Gallop, 2017(35). .....	38
Tabela 16. Valores de utilidade de estados de saúde para adultos, segundo consenso de Lloyd e Gallop, 2017(35). .....	38
Tabela 17. Custo de aquisição do dicloridrato de sapropterina com. Base na idade e nos pesos corporais de 5 a 100 anos de idade. ....	38
Tabela 18. Número de consultas em cada estado de saúde .....	40
Tabela 19. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística.....	40
Tabela 20. Variáveis e distribuições usadas na análise de sensibilidade probabilística.....	41
Tabela 21. Análise de sensibilidade univariável .....	42
Tabela 22. Estimativa de pacientes usuários do SUS, por demanda aferida.....	44
Tabela 23. Market share do uso do dicloridrato de sapropterina .....	45
Tabela 24. Número de potenciais usuários do dicloridrato de sapropterina .....	45
Tabela 25. Quantidade necessária de suplementação de proteína.....	46
Tabela 26. Quantidade e custo anual do dicloridrato de sapropterina, por idade.....	46
Tabela 27. Preço da fórmula de aminoácido .....	47
Tabela 28. Quantidade e custo anual da fórmula proteica isenta de FAL, por idade. ....	47
Tabela 29. Market share do uso do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina).....	48
Tabela 31. Market share do uso do KUVAN® (dicloridrato de sapropterina).....	48
Tabela 31. Pacientes em tratamento .....	49
Tabela 33. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano .....	49

## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>25</b>
<b>2. CONFLITOS DE INTERESSE .....</b>	<b>25</b>
<b>3. RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>26</b>
<b>4. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>28</b>
Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	28
Tratamento recomendado.....	29
<b>5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....</b>	<b>32</b>
Preço proposto para incorporação.....	34
<b>6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....</b>	<b>35</b>
Evidências apresentadas pelo demandante.....	35
Avaliação das evidências .....	38
Evidências clínicas .....	25
Conclusões sobre a evidência clínica .....	32
<b>7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....</b>	<b>33</b>
Avaliação econômica.....	33
Impacto orçamentário.....	44
<b>8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....</b>	<b>51</b>
<b>9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....</b>	<b>51</b>
<b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>53</b>
<b>11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....</b>	<b>53</b>
<b>12. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>54</b>
<b>13. ANEXO .....</b>	<b>57</b>

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de ampliação de uso do Dicloridrato de Sapropterina para tratamento de pacientes com Fenilcetonúria, demandada pela BioMarin Brasil. Foi realizada a avaliação crítica por colaborador externo da Secretaria-Executiva da Conitec dos estudos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

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

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Dicloridrato de Sapropterina (KUVAN®)

**Indicação:** Fenilcetonúria

**Demandante:** BioMarin Brasil Farmacêutica LTDA

**Contexto:** Fenilcetonúria (FNC) é uma doença genética, autossômica recessiva, de erro inato do metabolismo do aminoácido fenilalanina. A mutação do gene o qual codifica a enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (FAH) altera a conversão de fenilalanina em tirosina, causando um acúmulo de fenilalanina no sangue. O nível elevado de fenilalanina no sangue é neurotóxico e leva a defeitos no desenvolvimento neuromotor e neurocognitivo. A doença é rara, mas pode variar sua prevalência ao redor do mundo, de 1: 10.000 até 1:200.000. No Brasil, estima-se prevalência de 1:30.402 recém nascidos, identificados pela triagem neonatal por meio do teste do pezinho, no âmbito do PNTN do MS. O controle da concentração da fenilalanina (FAL) no sangue com orientação de dieta restritiva de consumo de FAL e suplemento alimentar é o tratamento preconizado em todo o mundo, e deve começar precocemente até o 10º dia de vida até o fim da vida. Devido a falta de aderência a dieta na criança e no adulto, o uso de dicloridrato de sapropterina pode aumentar a tolerância ao consumo de FAL em natura, principalmente em indivíduos acima de 5 anos de idade.

**Pergunta:** Dicloridrato de Sapropterina é eficaz e seguro para tratar fenilcetonúria (FNC) a partir de 5 anos de idade?

**Evidências científicas:** Há 2 ensaios clínicos randomizados com baixo risco de viés que avaliam a eficácia do dicloridrato de sapropterina na diminuição da FAL no sangue, mostrando ser eficaz no curto prazo (6 a 10 semanas). Há 1 ensaio clínico randomizado que avalia os efeitos clínicos em pacientes com FNC associado a TDAH na melhora dos sintomas da TDAH, e demonstra melhora nos sintomas de falta de atenção identificado em uma subescala do escore total que avaliou a hiperatividade e falta de atenção, quando comparado ao grupo que fez controle da dieta isolada. Há estudos observacionais com pacientes em uso da sapropterina por até 7 anos, que avaliaram a segurança e a tolerância ao consumo de Fenilalanina. Os efeitos adversos são leves e de fácil resolução e a tolerabilidade ao consumo se manteve ao longo do tempo. Não há estudos que envolvem pacientes com FNC clássica que fizeram uso de dicloridrato de sapropterina.

**Avaliação econômica:** Um modelo analítico de decisão foi desenvolvido, avaliando a custo-utilidade do dicloridrato de sapropterina em conjunto com fórmula metabólica versus apenas fórmula metabólica. O modelo desenvolvido utilizou um modelo de tipo Markov baseado em coorte, usando ciclos de um ano. O modelo assume que uma coorte de 1.000 pacientes entra no modelo por meio da árvore de decisão, onde são designados para os grupos de tratamento. O modelo gerou um valor de custo-utilidade com RCEI= R\$1.131.036/QALY. No entanto, as probabilidades estimadas de transição no modelo de Markov utilizado não estão claras e podem afetar fortemente o resultado final.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Para o cenário base, estima-se que no primeiro ano o impacto orçamentário seja de R\$ 30.096.210 e ao longo dos 5 anos seja de R\$. 241.464.528. A principal limitação da estimativa do impacto orçamentário é o *market share* e o custo utilizado no tratamento atual, que assume uso do máximo de proteína em suplemento em todos os pacientes, podendo subestimar o impacto orçamentário.

**Experiência Internacional:** National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) da Irlanda (2020) e a Scottish Medicines Consortium (SMC) da Escócia não recomendaram o uso da tecnologia no sistema público de saúde (NHS Scotland). O Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) da Austrália e a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomendam com critérios clínicos específicos e em Portugal a INFARMED recomendou com parecer de custo-efetividade.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foi detectado um medicamento pegvaliase (Palynziq®), uma fenilalanina hidroxilase peguilada, cuja administração se dá por via subcutânea. O medicamento possui registro sanitário nos Estados Unidos da América (EUA) desde o ano de 2018 com indicação de bula para reduzir os níveis de fenilalanina no sangue em pacientes adultos com fenilcetonúria e níveis acima de 600 micromol/L ainda que com o tratamento atual da doença. Na

União Europeia (UE), o medicamento teve seu uso aprovado em 2019 para indicação semelhante àquela do FDA, mas com a especificação do limite inferior da idade dos pacientes em 16 anos. A pegvaliase não tem registro na Anvisa. Dentre os riscos identificados listados no Risk Management Plan do medicamento, estão: reações sistêmicas de hipersensibilidade, angioedema, hipofenilalaninemia, artralgia persistente e reações severas no local da injeção. Foi localizado o pedido de depósito de patente PI 0416566-7, de título "Tratamento de fenilcetonúrias com BH4" depositado no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) em 17/11/2004, que fora indeferido em 07/11/2016.

**Considerações finais:** O pequeno número de indivíduos incluídos nos ensaios clínicos randomizados, e o seguimento curto, com desfechos intermediários, acabam gerando incerteza no uso desta tecnologia a longo prazo e na efetividade clínica esperada. Por outro lado, as coortes de registro com até 7 anos ajudam a entender que é uma tecnologia com perfil de segurança aceitável. Na análise econômica, ainda há muitos dados que são baseados em opinião de especialistas e não está claro se as probabilidades utilizadas são robustas, trazendo um alto grau de incerteza para o entendimento da eficiência desta tecnologia.

**Recomendação Preliminar da Conitec:** Diante do exposto, a Conitec, em sua 95ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do dicloridrato de sapropterina para fenilcetonúria em crianças acima de 5 anos de idade. Considerou-se que após apreciação inicial do parecer técnico-científico, as evidências deixam dúvidas quanto ao benefício na efetiva melhora na qualidade de vida e em aspectos neuropsicológicos. Foi solicitado para a próxima reunião um especialista no assunto para melhor entendimento dos benefícios da tecnologia. Além disso, em relação ao modelo econômico apresentado pelo demandante, há quantidade considerável de incertezas nos parâmetros utilizados na modelagem. A matéria foi disponibilizada em Consulta pública.

## 4. INTRODUÇÃO

### Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A FNC é considerada uma doença rara com prevalência média estimada em 1 para cada 10.000, mas sua prevalência varia muito ao redor do mundo. A prevalência é baixa na Finlândia (1), com 1 caso para cada 100.000 e também na Tailândia (2), menos de 1 caso para cada 200.000, e mais alta na Turquia (3) e no norte da Irlanda (4), com 1 caso para cada 4.000 nascimento. Na América Latina a incidência é maior na região Sul-americana (5). No Brasil, levantamento de dados do Ministério da Saúde (MS) identificou 94 novos casos de FNC em 2016, o que correspondeu a uma incidência de 1:30.402 recém nascidos (RN), considerando que houve 2.857.800 nascimentos no Brasil no ano de 2016. Em relação a prevalência, um estudo de Carvalho e cols., em 2005, utilizou informações referentes aos serviços de triagem neonatal dos 27 estados brasileiros e encontrou uma prevalência de 1 para cada 25.326 RN (6).

A triagem neonatal da FNC no Brasil é realizada por meio do teste do pezinho, desde a criação em 2001 do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Assim que o diagnóstico é concluído, o paciente é incluído na classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10) nos códigos E70.0 (Fenilcetonúria clássica) ou E70.1 (Outras hiperfenilalaninemias, por deficiência de fenilalanina-hidroxilase).

Devido a diversas mutações genéticas já encontradas, fenótipos podem variar de um aumento leve até severa concentração de FAL no sangue. O principal impacto dos níveis elevados de FAL no sangue é o comprometimento da habilidade mental, que pode ser profunda e irreversível (7). Assim, níveis variados e crescentes de fenilalanina podem ocorrer, chamado de hiperfenilalaninemia, ocasionando neurotoxicidade e levando a defeitos no desenvolvimento neuromotor e neurocognitivo, resultando em deficiência intelectual irreversível se a FNC não for identificada e tratada precocemente (8).

No fígado, a enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), converte o aminoácido FAL em tirosina. A tetrahidrobiopterina (BH4) é um cofator necessário para a atividade da PAH em conjunto com o oxigênio molecular e o ferro. Essa via é responsável pela maior parte do catabolismo, cerca de 75 % da fenilalanina da dieta, com o restante usado para a síntese de proteínas. A não presença da PAH resulta em concentrações elevadas de fenilalanina no sangue e na urina e seus metabólitos, fenilacetato e fenilactato. A elevação da FAL no sangue pode ser pelo defeito no metabolismo da BH4, em aproximadamente 2% dos pacientes (7).

A compreensão acerca do mecanismo fisiológico responsável pela deficiência intelectual nas hiperfenilalaninemias ainda não é bem conhecido, mas a FAL por si só parece ser o agente tóxico maior. O excesso de FAL parece interferir no crescimento cerebral, no processo de mielinização, na síntese dos neurotransmissores e no desenvolvimento sináptico e dendrítico (7,9). Entretanto, apenas os graus de hiperfenilalaninemias mais elevados são prejudiciais para o desenvolvimento cognitivo do paciente, aqui definidos como níveis superiores a 8 mg/dL (10).

Existem várias formas de classificar a doença, mas seguiremos a classificação adotada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) de 2019 (11), que envolve os níveis de FAL no sangue:

- FNC leve: o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina entre 8 mg/dL e 20 mg/dL (<1200 µmol/L) no diagnóstico (sem tratamento);
- FNC clássica: o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina acima de 20 mg/dL (>1200µmol/L) no diagnóstico (sem tratamento);
- Hiperfenilalaninemia não-FNC: o paciente apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina entre 2 a 8 mg/dL no diagnóstico sem restrição alimentar (<363 µmol/L).

Os pacientes com FNC devem ter atenção aos níveis plasmáticos de FAL, para evitar as consequências ao SNC, e também as deficiências nutricionais acarretadas pela restrição alimentar, que podem estar associadas ao controle alimentar inadequado. Não há consenso quanto ao ponto de corte para o tratamento da FNC. Um consenso europeu (12) descreve: *“É unânime que os indivíduos com nível de fenilalanina superior a 10mg/dL devem ser tratados, e que aqueles com níveis inferiores a 6mg/dL devem permanecer sem tratamento. A evidência para o início do tratamento entre 6-10 mg/dL é inconsistente.”* De acordo com o PCDT (11), crianças com níveis maiores ou iguais a 10mg/dL devem começar a dieta logo que possível, idealmente até 10 dias de vida. Níveis entre 8 e 10mg/dL persistentes (pelo menos em três dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal) também são indicados a terapia alimentar.

### Tratamento recomendado

A base para o tratamento da FNC é a terapia alimentar de restrição a FAL. No entanto, a FAL está presente em muitos alimentos que consumimos no dia a dia, como carnes, produtos lácteos, arroz, massa e assados comerciais. Desta forma, é necessário que a terapia alimentar seja composta de suplemento de outras proteínas e minerais, que são administrados em fórmulas especiais, principalmente nos primeiros meses e na criança e no adulto substituído por uma dieta alimentar *in natura*.

Os níveis de FAL no sangue devem ser medidos com periodicidade, de semanal no início a mensal em uma fase posterior até o controle da concentração de FAL no sangue. A maioria dos especialistas metabólicos concorda que a faixa terapêutica desejada para fenilalanina no sangue é de 121 a 363 µmol/L (2 a 6 mg/dL). Níveis acima ou abaixo da faixa terapêutica devem exigir ajuste na terapia (12).

Segundo o PCDT para o tratamento da Fenilcetonúria (11) *“Deverão fazer uso de dieta restrita em fenilalanina todos os pacientes com nível de fenilalanina maior ou igual a 10 mg/dL em dieta normal e todos os que apresentarem níveis de fenilalanina entre 8 mg/dL e 10 mg/dL persistentes (pelo menos em três dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal)”*. Além disso, *“Poderão fazer uso do dicloridrato de sapropterina todos os indivíduos do sexo feminino com diagnóstico de FNC (clássica ou leve) ou Hiperfenilalaninemia não-FNC, desde que em período periconcepcional (definido*

como os três primeiros meses que antecedem as primeiras tentativas de concepção) ou durante a gestação (independentemente da idade gestacional de início, haja vista a possibilidade de gestação não planejada), e que tenham sido consideradas responsivas de acordo com teste de responsividade. O teste de responsividade pode ser realizado em todas as pacientes com FNC (clássica ou leve) ou hiperfenilalaninemia não-FNC, a partir da menarca e, preferencialmente, em período não-gestacional”.

Os pacientes com FNC devem ser encaminhados para tratamento em centros de atendimento especializados – Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) –, incluindo, também, o aconselhamento genético. O acompanhamento dos pacientes deve ser feito por equipe multidisciplinar com composição mínima de médico e nutricionista especializados, podendo agregar outros profissionais a depender da estrutura do serviço. Os pacientes identificados tardiamente (em fase sintomática, e não pela triagem neonatal) também devem ser encaminhados com urgência para centros de referência, não obrigatoriamente para SRTN, a fim de que o tratamento seja iniciado no menor tempo possível.(11)

Evidências recomendam a manutenção do tratamento dietético para toda a vida (13,14), pois a maturidade cerebral com estabilidade de QI aos 10 anos ainda não foi confirmada. Meta-análise (15) demonstrou associação inversa entre os níveis de FAL e QI ao longo da vida. Além disso, pacientes com FNC portadores de incapacidades intelectuais, problemas de comportamento e dependentes, a dieta restrita em fenilalanina e o uso de fórmula metabólica melhoram o comportamento e a qualidade de vida dos pacientes e dos seus cuidadores (15,16).

No Quadro 1, retirado do PCDT para tratamento da FNC (11), podemos consultar alguns exemplos como guia dietético. Além deste quadro, a Anvisa disponibiliza uma tabela de conteúdo de fenilalanina nos alimentos, com o propósito de servir de guia e referência para profissionais de saúde que prescrevem, elaboram dietas e realizam o acompanhamento clínico dos fenilcetonúricos (a referida tabela encontra-se disponível no *link*: <http://portal.anvisa.gov.br/fenilalanina-em-alimentos> ).



<b>GRUPO VERDE (permitidos)</b>
Não é necessário cálculo do conteúdo de fenilalanina para consumo de alimentos deste grupo
Frutas: todas, exceto as descritas no grupo amarelo
Vegetais: todos, exceto os descritos no grupo amarelo ou vermelho
Gorduras: manteiga, margarina, óleos e gorduras vegetais.
Bebidas: limonada, café, chá, água mineral, sucos de frutas e refrigerante sem aspartame
Açúcares: refinados, balas de frutas e gomas, mel, pirulitos, geleias de frutas, tapioca, sagu, polvilho
<b>GRUPO AMARELO (controlados)</b>
Alimentos deste grupo contêm níveis médios de fenilalanina, devendo seu conteúdo ser calculado acuradamente conforme orientação do nutricionista. Pesas a comida ou utilizar medida caseira após cozinhar
Vegetais: batatas, aipim, batata doce, vagem, couve manteiga
Frutas: maracujá, frutas secas, tamarindo
Grãos: arroz
<b>GRUPO VERMELHO (proibidos)</b>
Alimentos deste grupo contêm altos níveis de fenilalanina e não devem ser consumidos por pacientes com Fenilcetonúria
Todos os tipos de carne, peixe, ovos e frutos do mar
Oleaginosas, soja, lentilha, ervilha, feijão, grão de bico e produtos feitos destes alimentos
Laticínios animais e subprodutos: leite, queijos, sorvete, cremes, leite condensado, etc
Leites vegetais e subprodutos à base de soja, amêndoas, amendoim, aveia, castanhas, nozes e demais oleaginosas
Cereais como trigo, aveia, cevada, centeio, sorgo, milho e produtos feitos destes alimentos, como pães, massas, bolos, biscoitos
Chocolate e achocolatados
Aspartame

Frutas e vegetais contendo até 100 mg de fenilalanina por 100g de alimento segundo valores disponíveis na tabela da Anvisa foram considerados de ingestão livre (grupo verde). No grupo verde foram incluídos também frutas e vegetais cujo teor ultrapassava >100 mg fenilalanina/100g de alimento porém o consumo diário de 100g não é plausível ou usual: coentro, alho roxo, rúcula hidropônica, salsinha fresca.

As fórmulas metabólicas, indicadas no PCDT(11), são misturas de aminoácidos para suprirem os outros aminoácidos que estão sendo deixados de serem consumidos e são essenciais para o crescimento e desenvolvimento normais, além de conter ácidos graxos essenciais, minerais e vitaminas adequados para cada faixa etária (17,18). Ela é indicada para todas as idades, e a quantidade varia conforme a idade, peso e a tolerabilidade à fenilalanina. No entanto, as fórmulas metabólicas são pouco palatáveis, o que dificulta a sua adesão

As concentrações de FAL recomendadas e associadas a um ótimo neurodesenvolvimento são incertas, mas níveis mais baixos são fortemente recomendados durante toda a vida. Os níveis recomendados no PCDT para o tratamento da FNC estão no Quadro 2, e é baseada no consenso europeu de tratamento para FNC (19).

Quadro 2. Níveis-alvo de fenilalanina preconizados

Paciente	Fenilalanina alvo (µmol/L)	Fenilalanina alvo (mg/dL)
Entre 0 e 12 anos	120 – 360	2 - 6
Acima de 12 anos	120 – 600	2 – 10
Gestantes	120 - 360	2 - 6



O prognóstico em longo prazo para pacientes com FNC poderá ser excelente se os níveis de FAL no sangue permanecerem dentro da faixa terapêutica. A maioria dos pacientes tem expectativa de vida normal e vive de forma independente. No entanto, há evidências de aumento na incidência de transtorno de déficit da atenção com hiperatividade (TDAH) e transtornos psiquiátricos, além de déficits na função executiva com diminuição da velocidade de processamento das informações (20).

Um dos problemas da terapia alimentar, principalmente em casos mais severos, que é rígida e os suplementos costumam ser desagradáveis, é conseguir manter aderência a terapia alimentar, e uma proporção considerável de pacientes que mantêm o controle metabólico adequado diminui com o avanço da idade (13,21), que pode resultar em descontrole dos níveis séricos de FAL. Uma alternativa para a população que possui atividade enzimática residual, com teste de sobrecarga positivo para responsividade, seria o uso do dicloridrato de sapropterina.

O PCDT para o tratamento da FNC (11) não prevê uso do dicloridrato de sapropterina para a população não gestante. O dicloridrato de sapropterina já foi apreciado pelo CONITEC, em Dez/2018, sob demanda do grupo elaborador do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de FNC e sem restrição de idade. A recomendação inicial foi de não incorporação no SUS da sapropterina, considerando que não havia evidências robustas que respaldassem a tecnologia, ressaltando o alto custo da tecnologia frente a incerteza do benefício que ela apresentava. No entanto, após consulta pública e discussão na 72ª reunião ordinária, os membros deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do dicloridrato de sapropterina para uma população específica, mulheres que estejam em período pré-concepcional ou em período gestacional, com teste de responsividade positivo ao medicamento.

Dicloridrato de sapropterina já se encontra no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do SUS, sendo reembolsado para os casos de pacientes respondedoras, do sexo feminino, em idade fértil e em planejamento de gestação, ou em pacientes gestantes com fenilalanina não controlada, durante a gestação (código de procedimento SIGTAP 06.04.63.006-9). Desta forma, este relatório tem o objetivo de analisar a ampliação do uso de Dicloridrato de Sapropterina (KUVAN®) como terapia adjuvante à terapia alimentar, em pacientes  $\geq 5$  anos de idade, responsivos ao medicamento.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Dicloridrato de sapropterina
<b>Nome comercial</b>	KUVAN®
<b>Apresentação</b>	frasco contendo 30 comprimidos de 100 mg ou frasco contendo 120 comprimidos de 100 mg

<b>Detentor do registro</b>	Kuvan® foi registrado no Brasil pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em janeiro de 2011, sob a titularidade da empresa Merck S.A. A Transferência de Titularidade para a empresa Collect Importação e Comércio Ltda. ocorreu em março de 2017. Atualmente, a solicitação de Transferência de Titularidade para a empresa BioMarin Brasil aguarda análise pela ANVISA.
<b>Fabricante</b>	BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Kuvan é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes adultos e pediátricos a partir de um mês de idade com fenilcetonúria (FNC), que se mostraram responsivos a este tratamento. Kuvan® também é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 4 anos de idade com deficiência de tetrahydrobiopterina (BH4), que se mostraram responsivos a este tratamento.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de pacientes com Fenilcetonúria a partir de cinco anos de idade
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Kuvan® está disponível em comprimidos de 100 mg. A dose diária, calculada com base no peso corporal, deve ser arredondada para o valor mais próximo de 100. Por exemplo, uma dose calculada de 401 a 450 mg deve ser arredondada para 400 mg, correspondendo a 4 comprimidos em cada dose. Uma dose calculada de 451 mg a 499 mg deve ser arredondada para 500 mg, correspondendo a 5 comprimidos. <b>Fenilcetonúria</b> A dose inicial de Kuvan® em pacientes adultos e pediátricos a partir de um mês de idade com fenilcetonúria é de 10 mg/kg de peso corporal, numa dose única diária. A dose deve ser ajustada, geralmente, entre 5 e 20 mg/kg/dia em pacientes a partir de 4 anos de idade ou entre 10 e 20 mg/kg/dia em pacientes com menos de 4 anos de idade, para atingir e manter os níveis adequados de fenilalanina no sangue, tal como definido pelo médico.
<b>Preço unitário proposto</b>	R\$ 83,12 por comprimido de 100mg

Fonte: Bula do medicamento KUVAN® aprovada pela Anvisa.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade grave à sapropterina ou a qualquer dos excipientes.

**Cuidados e Precauções:** Os dados relativos à utilização prolongada de Kuvan® são limitados. Recomenda-se precaução quando Kuvan® for utilizado em pacientes com predisposição para convulsões. Eventos de convulsão e exacerbação de convulsão foram relatados em tais pacientes. A sapropterina deve ser utilizada com precaução em pacientes que façam tratamento concomitante com levodopa, pois o tratamento combinado com sapropterina pode provocar um aumento da excitabilidade e irritabilidade. Foram reportadas gastrite e esofagite como reações adversas graves. Monitore os pacientes para sinais e sintomas dessas condições. Poderá haver rebote na interrupção do tratamento, definido por um aumento nos níveis séricos de fenilalanina acima dos níveis pré-tratamento.

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

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

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

**Uso pediátrico:** Não há dados clínicos disponíveis em pacientes com menos de um mês de idade para a indicação PKU. Não há dados de estudos clínicos disponíveis na indicação deficiência de BH4 em pacientes com menos de 4 anos de idade.

Pacientes com comprometimento renal e hepático: A segurança e a eficácia de Kuvan não foram estabelecidas em pacientes que apresentam insuficiência renal ou hepática.

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

**Eventos adversos:**

As frequências de ocorrência são definidas como:

Muito comuns (> 1/10)

Comuns (> 1/100 e ≤ 1/10)

Incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Aproximadamente 35% dos 579 pacientes tratados com dicloridrato de sopropterina (5 a 20 mg/kg/dia) em estudos clínicos de Kuvan apresentaram reações adversas. Os eventos relatados mais comumente são dor de cabeça e rinorreia. Em um ensaio clínico adicional, aproximadamente 30% das 27 crianças com menos de 4 anos de idade que foram tratadas com dicloridrato de sopropterina (10 ou 20 mg/kg/dia) apresentaram reações adversas. As reações adversas observadas com maior frequência são “diminuição do nível do aminoácido” (hipofenilalaninemia), vômitos e rinite.

Nos estudos clínicos *pivot* realizados com Kuvan®, foram identificados os efeitos indesejáveis a seguir:

Distúrbios do sistema nervoso: Muito comuns: Cefaleia

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: Muito comuns: Rinorreia Comuns: Dor faringolaríngea, congestão nasal, tosse

Distúrbios gastrointestinais: Comuns: Diarreia, vômito, dor abdominal

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: Comuns: Hipofenilalaninemia

Informações adicionais: As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-comercialização: Reações de hipersensibilidade (incluindo reações alérgicas graves e erupção cutânea), dispepsia, gastrite, náusea, dor esofaríngea, esofagite, dor orofaríngea e faringite.

**Preço proposto para incorporação**

*Quadro 4. Preço da tecnologia proposta pelo demandante*

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup>
Comprimido de 100mg	R\$ 83,12 por unidade, incluindo impostos	R\$ 86,72	R\$ 89,59, em 19/02/2021

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

<sup>3</sup> Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela BioMarin sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do dicloridrato de sopropterina para o tratamento da Fenilcetonúria em pacientes com mais de 5 anos de idade, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### Evidências apresentadas pelo demandante

Somente foram avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

<b>População</b>	Pacientes com fenilcetonúria a partir de 5 anos
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Dicloridrato de Sapropterina
<b>Comparação</b>	Aberto
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Aberto
<b>Tipo de estudo</b>	Estudos randomizados controlados, revisões sistemáticas e meta-análises. Estudos observacionais foram utilizados adicionalmente para avaliar a segurança

**Pergunta:** O uso do dicloridrato de sopropterina é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com fenilcetonúria a partir de 5 anos de idade quando comparado ao controle alimentar?

Dicloridrato de sopropterina é tecnologia já incorporado ao SUS, no entanto para o uso de população de mulheres com fenilcetonúria em período de planejamento de gravidez ou período gestacional. A motivação deste parecer é a ampliação na incorporação do dicloridrato de sopropterina para tratamento de pacientes com fenilcetonúria a partir de cinco anos de idade, no Sistema Único de Saúde (SUS).

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases do Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane, realizada em 26 de novembro de 2019 (ANEXO 1), o demandante selecionou 7 referências (Quadro 5), de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: estudos clínicos randomizados fase III, observacionais, prospectivos e/ou retrospectivos de longo prazo e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) que avaliassem a eficácia e segurança do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) no tratamento da fenilcetonúria. Selecionou-se apenas

estudos em português, inglês ou espanhol. Não foram incluídos cartas, editoriais, revisões narrativas, estudos em animais e estudos com pacientes menores de 4 anos de idade.

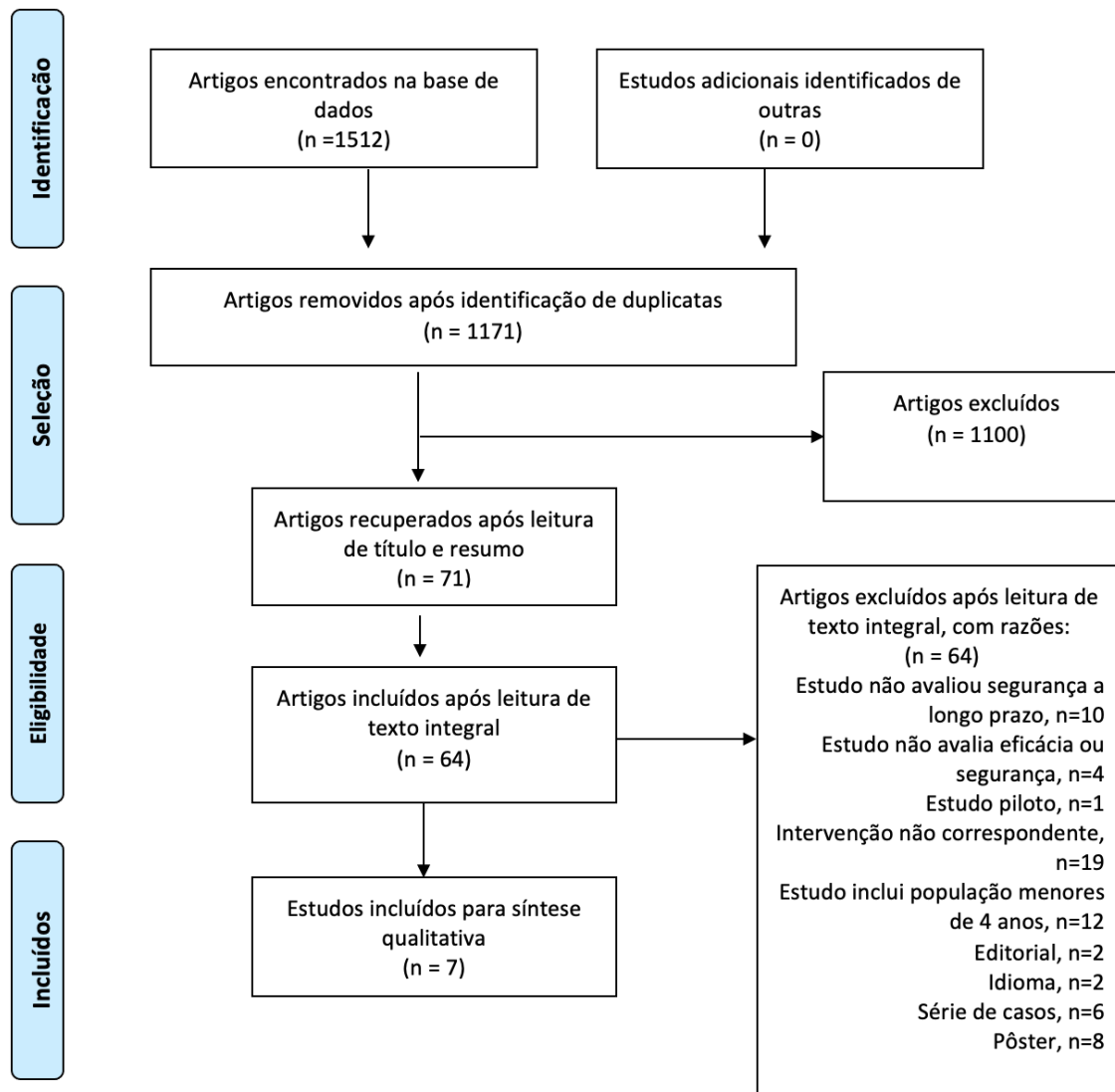
A estratégia de busca, realizada pelo demandante, utilizou palavras-chaves adequadas e amplas com filtro para os desenhos de estudos pretendidos. Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, Figura 1, realizada em 01/11/2020, para verificar a sensibilidade da busca. Nenhuma evidência adicional, relevante, foi identificada.

A estrutura PICO, apresentada pelo demandante, deixou o desfecho como aberto, e na literatura o demandante identificou os seguintes desfechos:

- Alteração na concentração de fenilalanina no sangue ( $\mu\text{mol/L}$ )
- Alteração da tolerância à fenilalanina na alimentação ( $\mu\text{mol/L}$ )
- Alteração nos sintomas de TDAH
- Alteração na função executiva
- Incidência de eventos adversos

No entanto, já discutido no relatório 402 da CONITEC(11) que avaliou o dicloridrato de sopropterina e também identificado pelos grupo de pesquisadores de revisão sistemática da Cochrane(22), identificou-se que os desfechos de maior relevância, que são centrados no paciente, deveriam ser a melhora na tolerância à FAL, alteração da qualidade de vida, desenvolvimento neuropsicomotor/alteração do comportamento e segurança, medidas de estado nutricional e de crescimento, e o desfecho de menor relevância seria o nível de FAL no sangue.

Figura 1. Fluxograma PRISMA



No Quadro 5 encontram-se características dos 7 estudos selecionados e analisados pela secretaria-executiva da CONITEC.

Quadro 5. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante

ESTUDOS SELECIONADOS	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	MOTIVOS
Levy et al., 2007(23)	ECR	Eficácia e segurança curto prazo
Trefz et al., 2009(24)	ECR	Eficácia e segurança curto prazo
Burton et al 2015(25)	ECR	Eficácia e segurança curto prazo



Somaraju e Merrin, 2015(22)	Revisão sistemática (Cochrane review)	Eficácia e segurança curto prazo
Burton et al., 2011(26)	Estudo observacional	Eficácia e segurança longo prazo
Lee et al., 2008(27)	Open label	Segurança médio prazo
Scala et al., 2015(28)	Open label	Segurança longo prazo

Após seleção dos 7 estudos, foi aplicado um questionário de avaliação de qualidade dos estudos para mensurar de forma padronizada as informações contidas nos estudos selecionados. O demandante utilizou a ferramenta SIGN para a avaliação dos estudos randomizados controlados, conforme recomendação do Ministério da Saúde - Diretriz Metodológica para elaboração de Pareceres Técnico Científicos (8). No entanto, foi realizado uma nova análise de risco de viés pela ferramenta Rob 2.0 da Cochrane (Tabela 2). Os estudos de coorte foram avaliados de acordo com a escala Newcastle-Ottawa (62). Posteriormente, a qualidade da evidência para cada desfecho priorizado na análise foi realizada por 2 colaboradores (HDK e MLPK) de forma independente, através da aplicação da ferramenta GRADE (30).

### Avaliação das evidências

*Para análise da eficácia foram identificados 3 estudos (24,25,31), abaixo na*

Tabela 2 e na Figura 2 está a análise de risco de viés pela ferramenta RoB 2.0 da Cochrane, mostrando que as evidências descritas abaixo mostram alguma preocupação e baixo risco de viés.

Tabela 2. Risco de viés – RoB 2.0 Cochrane

Domínios	Perguntas	Levy 2007	Trefz 2009	Burton 2015
<b>Viés do processo de randomização</b>	1.1 Alocação foi randomizada?	S	PS	S
	1.2 Houve sigilo no processo de alocação?	S	S	PN
	1.3 Há diferenças na linha de base que sugerem problemas com o processo de alocação?	N	S	N
	<b>Risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Low</b>
<b>Viés devido ao desvio da intervenção pretendida</b>	2.1.Os pacientes estavam cientes para qual grupos foram alocados durante todo o período do estudo?	PN	PN	PN
	2.2.Os intervecionistas estavam cientes da alocação dos pacientes ao longo de todo o período do estudo?	N	N	N
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 or 2.2: Houve desvios na intervenção pretendida que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Estes desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Os desvios pretendidos foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA
	2.6 Foi utilizado uma análise apropriada para estimar o efeito atribuído a intervenção?	S	S	S
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial sobre o resultados, na falha ocorrida, em analisar os participantes no grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA
	<b>Risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
<b>Viés devido a dados perdidos</b>	3.1 Os dados para os resultados obtidos estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	PS	PS
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidência que os resultados não foram enviados pelos dados perdidos?	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3.2: Os dados faltantes poderiam influenciar os verdadeiros valores?	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que os dados faltantes no resultado dependam de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA
	<b>Risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
<b>Viés de mensuração dos desfechos</b>	4.1 O método de mensuração foi inapropriado?	N	PN	N
	4.2 O método de medida pode ter sido diferentes entre os grupos de intervenção?	N	N	S
	4.3 Os avaliadores estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	PN	NA
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciado pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA
	<b>Risco de viés</b>	<b>Baixo</b>	<b>Low</b>	<b>Alto</b>
<b>Viés de seleção de resultados reportados</b>	5.1 Os dados que produziram esse resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não cegos do resultado estivessem disponíveis para análise?	PN	S	PS
	5.2 ... Múltiplas medições de resultados elegíveis (ex. Escalas, definições, pontos no tempo) dentro do desfecho avaliado?	PS	N	PS
	5.3 ... Múltiplas análises elegíveis dos dados?	PS	N	PS
		<b>Risco de viés</b>	<b>Alto</b>	<b>Baixo</b>
<b>Viés geral</b>	<b>Risco de viés</b>	<b>Alguma preocupação</b>	<b>Baixo</b>	<b>Alguma preocupação</b>

S=Sim; PS= Provavelmente Sim; N= Não; PN= Provavelmente Não; NI= Não Informado

Figura 2. Mostra os estudos e a figura gerada pela ferramenta de análise de risco de viés, RoB 2.0, da Cochrane

Id estudos	Intervenção	Controle	Desfechos	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Levy 2007	Sapropterina	Placebo	Concentração de FAL no sangue	+	+	+	+	-	!	+
Trefz 2009	Sapropterina	Placebo	Concentração de FAL nosangue	+	+	+	+	+	+	!
Burton 2015	Sapropterina	Placebo	Subescala atenção (TDAH)	+	+	+	-	!	!	-

D1= Processo de randomização  
D2= Desvios da intervenção pretendida  
D3= Dados perdidos  
D4= Mensurações do desfecho  
D5= Seleção de resultados reportados

Além do risco de viés é importante observarmos o grau de recomendação em relação a cada desfecho estudado em cada estudo, Quadro 6.

Quadro 6. Resumo dos desfechos, avaliados pelo GRADE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dicloridrato de Sapropterina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Concentração de FAL no sangue (seguimento: variação 3 semanas para 6 semanas; avaliado com: Exame de sangue)</b>												
2 (24,31)	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	75	59	-	1 estudo identificou -238.8 µmol/L (-343 a -134.5) e 1 estudo identificou -51.9 µmol/L (-197.3 a 93.47)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Concentração de FAL no sangue (corte &lt;360 µmol/L) (seguimento: média 6 semanas; avaliado com: Exame de sangue)</b>												
1 (31)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	forte associação	13/41 (31.7%)	1/47 (2.1%)	<b>RR 15.0</b> (2.0 para 113.6)	<b>298 mais por 1.000</b> (de 21 mais para 1.000 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
<b>Concentração de FAL no sangue (&lt;600 µmol/L) (seguimento: média 6 semanas; avaliado com: Exame de sangue)</b>												
1 (31)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	22/41 (53.7%)	11/47 (23.4%)	<b>RR 2.3</b> (2.0 para 113.6)	<b>304 mais por 1.000</b> (de 234 mais para 1.000 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
<b>Aumento na tolerância a consumo de FAL (≤10mg/kg/dia) (seguimento: média 10 semanas; avaliado com: Suplemento artificial)</b>												
1 (24)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	12/33 (36.4%)	0/12 (0.0%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
<b>Aumento na tolerância ao consumo de FAL (11 a 30 mg/kg/dia) (seguimento: média 10 semanas; avaliado com: Suplemento)</b>												
1 (24)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	10/33 (30.3%)	0/12 (0.0%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
<b>Sintomas TDAH (seguimento: média 13 semanas; avaliado com: ADHD/RS e ADHD/ASRS)</b>												
1 (25)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	19	19	-	Diferença média de -4.2 pontos na escala (-8.9 menos para 0.6)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

CI: Intervalo de Confiança; RR: Risco Relativo; a: Intervenção: Houve variação na dose utilizada entre os 2 estudos. Como a medida de concentração de FAL no sangue é sensível ao consumo e FAL pelos pacientes, controle rigoroso deveria ter sido realizado. Em um dos estudos não há descrição do controle alimentar de forma rigorosa; b: O grupo de pacientes estudados em ambos os estudos tem níveis de concentração de FAL diferentes. No estudo de Levy 2007, Pacientes tinham de característica de não aderência a dieta restritiva, e os níveis da linha de base são de 842 a 888 µmol em média dos grupos estudados e o grupo Intervenção recebeu 10mg/kg/dia de Sapropterina. Estudo de Trefz 2009, eram pacientes com aderência na dieta restritiva e receberam 20mg/kg/dia.

## Evidências clínicas

### Estudo PKU-003 - Levy et al., 2007(23)

É um ensaio clínico randomizado, fase III, multicêntrico, controlado-placebo e duplo-cego, que envolveu 89 pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria e que responderam ao teste de sobrecarga, de ambos os sexos, com idade de 8 até 49 anos (média±dp, 20±9,7), que foram divididos aleatoriamente em dois grupos. Os pacientes envolvidos neste estudo vieram de um estudo fase II (PKU-001) que não aderiram a dieta de baixo consumo de FAL, mas só seriam elegíveis se comprometessem a manter a dieta do momento em que eles estavam sendo selecionados. 42 pacientes receberam dicloridrato de sapropterina (10mg/kg/dia) e 47 pacientes receberam placebo, por um período de 6 semanas. Um paciente descontinuou o estudo no grupo que recebeu dicloridrato de sapropterina. O desfecho primário foi a concentração de fenilalanina no sangue em  $\mu\text{moles/L}$  e também em faixas de cortes específicas, após 6 semanas. Na Tabela 3 podemos verificar todos os resultados relatados no estudo. E na

Tabela 4 estão os eventos adversos relatados pelo estudo.

Tabela 3. Resultados da concentração de fenilalanina no sangue em ambos os grupos

	Grupo Sapropterina (n=41)			Grupo Placebo (n=47)			Valor de p
	Baseline	6 semanas	Diferença intragrupo	Baseline	6 semanas	Diferença intragrupo	
Concentração de FAL absoluta ( $\mu\text{mol/L}$ )	843 ± 300	607 ± 377*	-236 ± 257	888 ± 323	890 ± 323*	2 ± 240	<0,0001
Redução >30% da linha de base	-	18/41 (44% [IC95% 28-60])	-	-	4/47 (9% [IC95% 2-20])	-	0,002
Redução >50% da linha de base	-	13/41 (32% [IC95% 18-48])	-	-	1/47 (2% [IC95% 0-11])	-	
Concentração de FAL <600 $\mu\text{mol}$	7/41 (17%)	22/41 (54% [IC95% 38-69])	15/41 (37%)	9/47 (19%)	11/47 (23% [IC95% 11-36])	02/47 (4%)	
Concentração de FAL <360 $\mu\text{mol}$	0	13/41 (32%)	-	0	1/47 (2%)	-	<0,001
Eventos Adversos (parece estar invertido no artigo)	-	8/41 (20%)	-	-	11/47 (23%)	-	0,8

\* valor estimado

∞ Eventos adversos que poderiam estar relacionados a droga

Tabela 4. Eventos adversos relatados no estudo

	Grupo Sapropterina (n=41)		Grupo Placebo (n=47)	
	pacientes	Eventos	pacientes	Eventos
Qualquer evento adverso	21 (51%)	53	34 (72%)	95
<b>Eventos adversos que ocorreram em 5% ou mais</b>				
Infecção do trato respiratório	7 (17%)	7	13 (28%)	13
Dor de cabeça	4 (10%)	5	7 (15%)	10
Vômito	2 (5%)	2	4 (9%)	4
Dor abdominal	1 (2%)	1	4 (9%)	4
Diarréia	2 (5%)	2	3 (6%)	3
Pirexia	2 (5%)	2	2 (4%)	2
Dor nas costas	1 (2%)	1	3 (6%)	3

Um potencial viés do estudo, que pode ser sensível aos resultados, é que a dieta dos grupos não foi bem controlada e somente relatada - adaptado do estudo: “A aderência da dieta foi alta, 7/41 (17%) pacientes do grupo sapropterina e 12/47 (26%) do grupo placebo relataram que sua dieta continha um aumento ou diminuição da ingestão de fenilalanina” – e como o desfecho avaliado de concentração de FAL no sangue está diretamente relacionado a dieta, este é um importante e potencial viés do estudo.

Estudo PKU-006 – Trefz et al., 2009(24)

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, placebo-controlado, duplo-cego que incluiu 90 pacientes com diagnóstico de fenilcetonúria, com idade entre 4 e 12 anos de idade, que receberam dieta restrita de FAL foram submetidos a duas fases no estudo. Na fase 1 os pacientes receberam de forma open-label dicloridrato de sapropterina, 20 mg/kg/dia, por 8 dias seguidos. Na segunda parte do estudo, só foram envolvidos no ensaio clínico randomizado os 46 pacientes que responderam ao teste de sobrecarga de dicloridrato de sapropterina (melhora nos níveis de dicloridrato de sapropterina  $\geq 30\%$  e que no 8º dia estivessem com níveis de concentração de FAL  $\leq 300\mu\text{mol/L}$ ). A randomização foi de 3:1, sendo que 33 pacientes receberam dicloridrato de sapropterina (20 mg/kg/dia) e 12 indivíduos foram alocados para o grupo que recebeu o placebo, por 10 semanas. Durante as primeiras três semanas, todos os pacientes receberam uma dieta restrita em fenilalanina (FAL) e posteriormente um suplemento de FAL foi adicionado a cada 2 semanas se os níveis de concentração de FAL estivessem controlados ( $<360\mu\text{mol/L}$ ). O desfecho primário para este estudo foi a tolerância ao aumento de consumo de FAL.

Na Tabela 5 podemos observar todos os resultados relatados no estudo. Na Tabela 6 podemos verificar todos os eventos adversos relatados no estudo.

Tabela 5. Resultados da tolerância ao consumo de fenilalanina em ambos os grupos

	Grupo Sapropterina (n=33)		Grupo Placebo (n=12)		Valor de p
	Baseline	10 semanas	Baseline	10 semanas	
Concentração de FAL absoluta ( $\mu\text{mol/L}$ )	276 $\pm$ 135	340 $\pm$ 235	NR	461 $\pm$ 235	<0,001
Ingestão total de FAL (mg/kg/d)	-	43,8 $\pm$ 24,6	-	23,5 $\pm$ 12,6	0,002
Não toleraram aumento de suplemento de FAL	-	5/33 (15%)	-	7/12 (58%)	NR
Aumento na tolerancia de $\leq 10$ mg/kg/d	-	12/33 (36%)	-	0/12 (0%)	NR
Aumento na tolerancia de 11 a 30 mg/kg/d	-	10/33 (30%)	-	0/12 (0%)	NR

\* valor estimado

∞ Eventos adversos que poderiam estar relacionados a droga

NR= Não relatado

Tabela 6. Efeitos adversos



	Grupo Sapropterina (n=33) pacientes	Grupo Placebo (n=12) pacientes
Eventos adversos relacionados a intervenção	9 (25%)	3 (25%)
Efeitos adversos graves (apendicite ou infecção)	1 (3%)	2 (17%)
Infecção do trato respiratório	2 (6%)	1 (8%)
Dor de cabeça	7 (21%)	1 (8%)
Vômito	4 (12%)	0 (0%)
Dor abdominal	3 (9%)	1 (8%)
Diarréia	4 (12%)	0 (0%)
Pirexia	3 (9%)	2 (17%)
Rinorreia	7 (21%)	0 (0%)
Tosse	5 (15%)	0 (0%)
Dor Faringolaríngeo	4 (12%)	1 (8%)
Contusão	3 (9%)	1 (8%)
Congestão nasal	3 (9%)	0 (0%)
Diminuição no apetite	2 (6%)	0 (0%)
Eritema	2 (6%)	0 (0%)
Escoriação	2 (6%)	2 (17%)
Linfadenopatia	2 (6%)	0 (0%)
Infecção por estreptococcus	2 (6%)	2 (17%)
Dor de dente	2 (6%)	0 (0%)

**Eventos adversos que ocorreram em 5% ou mais**

#### Estudo PKU ASCEND - Burton et al., 2015(25)

*Ensaio clínico, randomizado, placebo-controlado, duplo cego, multicêntrico, que envolveu 38 pacientes com fenilcetonúria que responderam ao teste de sobrecarga (redução  $\geq 20\%$ ), com diagnóstico associado de transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), média de idade de  $19,25 \pm 12$  anos, de ambos os sexos, e que estavam dispostos a manter a sua dieta durante o período do estudo de 26 semanas. A randomização dividiu 19 pacientes para o grupo de dicloridrato de sapropterina e os outros 19 indivíduos para o grupo placebo. O desfecho primário foi a mudança no escore total sobre a escala de TDAH após as 13 semanas de tratamento que os indivíduos estavam cegados do tratamento que estavam recebendo, pois após a 13ª semana foi aberto o cegamento (open-label) e iniciou-se a fase de crossover para que o grupo placebo recebesse dicloridrato de sapropterina. A Tabela 7 mostra os resultados do desfecho primário do ensaio clínico até a 13ª semana, grupos randomizados. A*

Tabela 8 mostra os efeitos adversos.

Tabela 7. Resultados do desfecho primário relatado no estudo

	Grupo Sapropterina (n=19)	Grupo Placebo (n=19)
<b>Escore total do TDAH (ADHD RS/ASRS)</b>		
Baseline	28,9 (2,4)	31,2 (2,2)
Mudança na 13ª semana em relação ao baseline	-9,1 (2,2)	-4,9 (2,0)
<b>Pontuação da subescala de desatenção (ADHD RS/ASRS)</b>		
Baseline	18 (1,3)	19,2 (1,2)
Mudança na 13ª semana em relação ao baseline	-5,9 (1,4)*	-2,5(1,3)
<b>Pontuação da subescala de hiperatividade / impulsividade (ADHD RS/ASRS)</b>		
Baseline	10,9 (2,0)	12 (1,8)
Mudança na 13ª semana em relação ao baseline	-3,3 (1,1)	-2,3 (1,0)

Valores de LS mean (EP) da análise de de covariância (ANCOVA)

\* Significância estatística comparado ao grupo Placebo

Tabela 8. Efeitos adversos

	<u>Grupo Sapropterina (n=98)</u>	<u>Grupo Placebo (n=108)</u>
	n (%)	n (%)
Efeitos adversos graves	0 (0%)	3 (2,7%)
Infecção do trato respiratório	4 (4,1%)	7 (6,5%)
Dor de cabeça	25 (25,5%)	28 (25,9%)
Nausea	4 (4,1%)	10 (9,3%)
Vômito	4 (4,1%)	14 (13%)
Dor abdominal	4 (4,1)	5 (4,6%)
Diarréia	10 (10,2%)	4 (3,7%)
Pirexia	1 (1%)	5 (4,6%)
Tosse	7 (7,1)	8 (7,4%)
Dor Faringolaríngeo	6 (6,1%)	10 (9,3%)
Congestão nasal	7 (7,1%)	11 (10,2%)
Dor na extremidade	1 (1%)	3 (4,2%)

**Eventos adversos que ocorreram em 5% ou mais**

Revisão sistemática com meta-análise – Somaraju e Merrin, 2015(22)

Revisão Cochrane, com última atualização em 2015, incluiu dois ensaios clínicos (Levy et al., 2007(23) e Trefz, 2009(24)), descritos acima neste relatório. Os autores identificaram 5 desfechos importantes para a doença, a saber: concentração de fenilalanina no sangue, eventos adversos, qualidade de vida, Medidas validadas de inteligência e desempenho neuropsicométrico, medidas de estado nutricional e crescimento, mudanças na tolerância ao consumo de fenilalanina, no entanto, foram identificados somente dados de mudança na concentração de FAL no sangue e efeitos adversos.

Como os dados dos dois ensaios clínicos já foram descritos acima, e a meta-análise combinou dados somente de eventos adversos e há novos dados de eventos adversos, não descreveremos os resultados obtidos nesta revisão de Somaraju e Merrin 2015(22), para não tornar o documento repetitivo. Além disso, em 2015, ainda não estavam disponíveis os dados do estudo de Burton et al(25) com medidas de desfecho relacionados ao desempenho neuropsicométricos.

### **Segurança - Efeitos Adversos**

Estudo open-label – Lee et al., 2008(32)

Este estudo é uma extensão open-label do ECR de Levy et al 2007(31). Após a conclusão do ensaio clínico randomizado, o estudo forneceu o dicloridrato de sapropterina para todos os pacientes, que responderam ao teste de sobrecarga, dividindo o estudo em 3 fases. Fase de titulação de dose (6 semanas), fase de análise da dose (4 semanas) e a terceira fase, de dose fixa.

Na primeira fase os pacientes receberam doses diferentes, de 5, 20 e 10mg/kg/dia, a cada 2 semanas. Que determinou dose que seria mantida após as primeiras 10 semanas, na fase de dose fixa, seguindo as regras da Tabela 9.

*Tabela 9. Dose recebida pelos pacientes durante o período de dose fixa*

<b>Concentração de FAL sanguínea durante fase de titulação forçada</b>	<b>Dose recebida na fase de dose fixa</b>
< 600 µmol/L na 2ª semana e < 240 µmol/L na 6ª semana	5 mg/kg/dia
≥ 600 µmol/L na 2ª semana e ≥ 240 µmol/L na 6ª semana OU ≥240 µmol/L e < 600 µmol/L na 6ª semana	10 mg/kg/dia
≥ 600 µmol/L na 6ª semana	20 mg/kg/dia

Apesar do desfecho primário ter sido as medidas de concentração de FAL no sangue, que tinha em média±dp na semana 0, 844±398 µmol/L, e que caiu após as 22 semanas de estudo, para 652±382,5 µmol/L, nesta fase opne-label, não há grupo controle e não há descrição de rigor em relação ao controle da dieta neste período. Os dados utilizados, deste estudo foram os dados de segurança, Tabela 10, com objetivo de entender os efeitos adversos no uso contínuos desta tecnologia.

Um total de 260 efeitos adversos foram reportados por 68 pacientes, 85% da amostra. Mas nenhum paciente desistiu ou interrompeu o uso do dicloridrato de sapropterina devido aos efeitos adversos. 32% dos efeitos adversos, advindos de 39% dos pacientes, foram considerados pelos autores serem relacionados ao uso do medicamento.

*Tabela 10. Efeitos adversos*

<b>Eventos adversos</b>	<b>n de pacientes (%)</b>
Dor de cabeça	16 (20%)
Dor Faringo-lageal	12 (15%)
Nasofaringite	11 (14%)
Vomito	10 (13%)
Diarréia	8 (10%)
Infecção do trato respiratório	8 (10%)
Tosse	7 (9%)
Disminorréia∞	3 (9%)
Enxaqueca	6 (8%)
Dor nas costas	4 (5%)
Gastroenterite	4 (5%)
Influenza	4 (5%)
Eventos adversos reportados por mais de 5% dos pacientes	
∞ Somente mulheres foram incluídas no denominador	

Este estudo open-label, juntou a amostra dos dois ensaios clínicos, dos pacientes respondedores ao teste de sobrecarga e envolveram 71 sujeitos do estudo PKU-04 e 40 sujeitos do estudo PKU-006, totalizando 111 indivíduos para o acompanhamento de longo prazo do uso do dicloridrato de sapropterina, 3 anos de extensão. No entanto, 21 (18,9%) dos indivíduos descontinuaram o estudo precocemente. Sendo que 3 pacientes foram por efeitos adversos, possivelmente relacionados ao medicamento (um por dificuldade de concentração, um por diminuição da contagem de plaquetas, e um por diarreia intermitente). Mais 3 indivíduos foram retirados do estudo, a critério do investigador, devido a comportamento não cooperativo ou não aderente, 9 indivíduos retiraram o consentimento, 4 indivíduos foram descontinuados porque o investigador sentiu que o sujeito não respondia à sapropterina e 2 indivíduos porque se mudaram para fora do país.

A média $\pm$ dp de exposição a droga foi de 658,7 $\pm$ 221,3 dias (amplitude de 56 a 953 dias e mediana de 595 dias). A média $\pm$ dp da quantidade de dicloridrato de sapropterina foi de 16,4 $\pm$ 4,4 mg/kg/dia (amplitude 5 a 22 mg/kg/dia e mediana de 18,4 mg/kg/dia. 94,6% dos indivíduos tiveram pelo menos 80% de aderência ao tratamento e os investigadores consideraram que não causaria desvios significativos para a análise de segurança.

Os efeitos adversos foram relatados por 37 (33,3%) dos 111 indivíduos que tomaram pelo menos uma dose de sapropterina. Efeitos adversos relacionados a droga foram relatados por 29 (26,4%) dos 110 indivíduos que participaram do estudo. A maioria dos efeitos adversos foram considerados leves a moderado. Efeitos adversos graves foram relatados por 6 pacientes. Mas somente 1 foi relacionado a droga. Dados de todos os eventos adversos com mais de 5% de ocorrência estão mostrados na Tabela 11.

*Tabela 11. Efeitos adversos relatados pelo estudo.*

Idade n total analisado	n de indivíduos (%), no. de eventos					Efeitos adversos relacionados a droga				
	Todos os efeitos adversos									
	4 a 7 anos n=20	8 a 11 anos n=24	12 a 17 anos n=28	≥18 anos n=39	Total n=111	4 a 7 anos n=20	8 a 11 anos n=24	12 a 17 anos n=28	≥18 anos n=39	Total n=111
<b>Infecção e Infestações</b>	20 (100), 58	17 (70,8), 42	14 (50,0), 32	23 (59,0), 66	74 (66,7), 198	3 (15,0), 8	2 (8,3), 4	3 (10,7), 1	3 (7,7), 5	11 (9,9), 27
Infecção do. Trato respiratório	6 (30,0), 10	7 (29,2), 7	6 (21,4), 7	3 (7,7), 4	22 (19,8), 28	0	0	2 (7,1), 2	0	2 (1,8), 2
Nasofaringite	2 (10,0), 4	1 (4,2), 1	5 (17,9), 8	12 (30,8), 17	20 (18,0), 30	0	0	2 (7,1), 5	1 (2,6), 1	3 (2,7), 6
Influenza	3 (15,0), 5	1 (4,2), 1	1 (3,6), 1	4 (10,3), 8	9 (8,1), 15	0	0	0	1 (2,6), 2	1 (0,9), 2
Infecção viral	5 (25,0), 8	1 (4,2), 2	1 (3,6), 1	1 (2,6), 1	8 (7,2), 12	1 (5,0), 1	0	0	0	1 (0,9), 1
Gastroenterite viral	2 (10,0), 2	3 (12,5), 4	2 (7,1), 2	1 (2,6), 1	8 (7,2), 9	2 (10,0), 2	1 (4,2), 2	2 (7,1), 2	0	5 (4,5), 6
Faringite	1 (5,0), 1	4 (16,7), 10	0	2 (5,1), 2	7 (6,3), 13	0	0	0	0	0
Gastroenterite	2 (10,0), 2	1 (4,2), 1	2 (7,1), 2	2 (5,1), 2	7 (6,3), 7	0	0	0	0	0
Bronquite	2 (10,0), 2	1 (4,2), 1	0	3 (7,7), 4	6 (5,4), 7	0	0	0	0	0
<b>Desordens gastrointestinais</b>	11 (55,0), 16	9 (37,5), 16	8 (28,6), 12	15 (38,5), 29	43 (38,7), 73	4 (20,0), 5	0	4 (14,3), 5	6 (15,4), 8	14 (12,6), 18
Vômito	6 (30,0), 6	5 (20,8), 6	4 (14,3), 5	5 (12,8), 7	20 (18,0), 24	3 (15,0), 3	0	0	2 (5,1), 3	5 (4,5), 6
Diarréia	1 (5,0), 1	3 (12,5), 6	1 (3,6), 1	5 (12,8), 8	10 (9,0), 16	0	0	1 (3,6), 1	2 (5,1), 2	3 (2,7), 3
<b>Desordens do mediastino, torácico e respiratório</b>	7 (35,0), 18	9 (37,5), 26	8 (28,6), 17	12 (30,8), 16	36 (32,4), 77	1 (5,0), 2	2 (8,3), 6	0	1 (2,6), 1	4 (3,6), 9
Tosse	4 (20,0), 8	6 (25,0), 8	4 (14,3), 5	7 (17,9), 7	21 (18,9), 28	1 (5,0), 2	1 (4,2), 2	0	1 (2,6), 1	3 (2,7), 5
Dor Faringo-laríngea	0	6 (25,0), 11	2 (7,1), 2	2 (5,1), 2	10 (9,0), 15	0	1 (4,2), 4	0	0	1 (0,9), 4
Congestão nasal	2 (10,0), 2	2 (8,3), 4	3 (10,7), 5	2 (5,1), 2	9 (8,1), 13	0	0	0	0	0
Rinorréia	3 (15,0), 4	1 (4,2), 2	2 (7,1), 2	0	6 (5,4), 8	0	0	0	0	0
<b>Desordens gerais e de administração local</b>	8 (40,0), 9	6 (25,0), 12	5 (17,9), 6	6 (15,4), 6	25 (22,5), 33	2 (10,0), 2	2 (8,3), 3	0	0	4 (3,6), 5
Pirexia	8 (40,0), 9	5 (20,8), 3	3 (10,7), 4	2 (5,1), 2	18 (16,2), 25	2 (10,0), 2	2 (8,3), 3	0	0	4 (3,6), 5
Desordens do sistema. Nervoso	2 (10,0), 3	4 (16,7), 7	4 (14,3), 8	6 (15,4), 35	16 (14,4), 53	1 (5,0), 1	0	0	5 (12,8), 24	6 (5,4), 25
Dor de cabeça	2 (10,0), 3	3 (12,5), 6	3 (10,7), 7	5 (12,8), 32	13 (11,7), 48	1 (5,0), 1	0	0	4 (10,3), 22	5 (4,5), 23

#### Estudo Observacional, Scala et al., 2015(28)

Este estudo observacional, descritivo, seguimento de sete anos. Scala e colaboradores analisaram e reportaram os níveis de FAL no sangue e a segurança de longo prazo de 17 pacientes (> 4 anos) com fenilcetonúria ou hiperfenilalaninemia (HFA) devido à deficiência de fenilalanina hidroxilase (PAH). No entanto, a coorte é inconsistente e confusa, no acompanhamento das concentrações de FAL.

Foram reportados eventos adversos de 7 (41%) dos 17 indivíduos que realizaram o tratamento de longo prazo, sendo que 3 foram considerados pelos autores como relacionados ao uso de medicamentos. Os principais eventos adversos relacionados ao tratamento foram sintomas gastrointestinais (3 pacientes), náuseas (1 paciente) e dor de cabeça (2 pacientes). Um total de 3 eventos adversos graves foram relatados (anorexia transitória, sintomas psicóticos e seminoma testicular), mas não foram relacionados ao tratamento com o uso do dicloridrato de sapropterina.

A Secretaria-Executiva da CONITEC por meio de parecerista externo (Henry Dan Kiyomoto) realizou a avaliação crítica que considerou a estratégia e as bases de dados adequados na identificação dos estudos relacionados à eficácia e segurança da tecnologia. Os critérios de elegibilidade foram utilizados de forma adequada, selecionando a população de pacientes com fenilcetonúria e com idade acima de 5 anos.

O demandante solicita a incorporação da tecnologia dicloridrato de sapropterina para uso contínuo em pacientes com fenilcetonúria, com idade acima de 5 anos, sob a perspectiva de que o controle da dieta que consegue alcançar níveis aceitáveis de controle da FAL no sangue sofre uma diminuição da aderência e consequentemente perda do controle das concentrações de FAL no sangue ao longo da vida.

As evidências de benefícios na diminuição da concentração de fenilalanina no sangue, mostrados pelos ECR de curto prazo, que estudaram a eficácia do dicloridrato de sapropterina, mostraram que a tecnologia permitiu um aumento na tolerância ao consumo de fenilalanina, devido a redução média de 30% dos níveis de FAL no sangue, no entanto utilizam populações de leve e moderado nível de concentração de FAL no sangue, e a questão a ser estudada é se esta redução alcançaria níveis alvos que impactariam os desfechos clínicos de forma relevante. No entanto, as evidências identificadas por busca ampla não avaliaram desfechos de maior relevância como impacto na qualidade de vida, alteração no estado nutricional e de crescimento e alterações clinicamente relevantes de desenvolvimento neuropsicomotor.

Em relação a segurança, os estudos observacionais de longo prazo mostraram que também há perda de aderência ao uso do medicamento, dicloridrato de sapropterina, o registro PKUDOS(33) relatam que somente 42% dos pacientes acompanhados pelo registro, fase 4, se mantiveram sob uso contínuo de sapropterina ao longo de 6 anos de acompanhamento.

Apesar do controle de concentração da FAL ser muito relevante na fase de desenvolvimento inicial do SNC, este é um desfecho intermediário para os benefícios clínicos dos indivíduos na fase adulta que não foram avaliados pelos estudos identificados.

Este relatório identificou três ensaios com dicloridrato de sapropterina, que contempla o cenário de incorporação. No entanto, os ensaios clínicos usaram diferentes doses de dicloridrato de sapropterina (10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia) e não foi possível combinar nenhum dado devido aos diferentes formatos de apresentação. No desfecho intermediário, as evidências mostram que algumas pessoas com fenilcetonúria leve ou moderada podem se beneficiar do uso de dicloridrato de sapropterina em curto prazo, na redução na concentração de FAL no sangue. Em relação aos desfechos clínicos, o ensaio clínico que utilizou dose mais alta, 20mg/kg/dia, mediu a mudança da tolerância ao consumo da proteína FAL. E para pacientes que apresentam distúrbios de TDAH associado, mostraram que os indivíduos poderiam se beneficiar em aspectos específicos do distúrbio, mas com pequeno tamanho de efeito, que foi identificado por uma diferença estatisticamente significativa em uma subescala de uma escala global, sendo que quando a escala global foi avaliada a diferença não foi diferente.



Por outro lado, os eventos adversos leves, moderados ou graves associados ao uso de dicloridrato de sapropterina mostraram perfil de segurança aceitável, em curto (até 6 meses) e mesmo em pacientes que fizeram uso de longo período (7 anos). Mas devido ao pequeno tamanho de amostras dos estudos, ainda é necessário um acompanhamento desta tecnologia para períodos de uso longo e da aderência destes pacientes ao uso desta tecnologia.

Não há evidências clara da eficácia do dicloridrato de sapropterina, em pacientes que apresentam a fenilcetonúria grave ( $>1200 \mu\text{mol/L}$ ) e nem para outros desfechos clínicos relacionados ao desenvolvimento do SNC, impacto na qualidade de vida, alteração no estado nutricional e de crescimento e alterações clinicamente relevantes de desenvolvimento neuropsicomotor.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. O Quadro 7 resume a avaliação econômica apresentada pelo demandante.

Quadro 7. Características metodológicas do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
<b>1. Tipo de estudo</b>	Custo-utilidade	Adequado
<b>2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Dicloridrato de sapropterina (15mg/kg/dia) + dieta restritiva + suplementos X dieta restritiva + suplementos	Dosagem é baseada em opinião de especialistas brasileiros. Na coorte PKUDOS(33) a dosagem mediana foi de 20mg/kg/dia.
<b>3. População em estudo e subgrupos</b>	Pacientes adultos e crianças a partir de 5 anos de idade, de ambos os sexos, que se demonstraram responsivos ao teste de sobrecarga com dicloridrato de sapropterina.	Adequado ao cenário proposto de incorporação. O teste já é disponível e realizado no SUS para população específica.
<b>4. Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Custo por anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs).	Adequado. No entanto, os valores de ajuste do QALYs não são da população brasileira.
<b>5. Horizonte temporal</b>	Ciclo do modelo de markov foi de 1 ano e como horizonte de tempo foi determinado o de uma vida toda (Lifetime - assumido como sendo de 100 anos), com correção de meio ciclo	Não está claro como foi utilizado os ciclos de 1 ano, pois foram apresentados probabilidades de transição de até 6 anos, utilizado como referência a coorte PKUDOS(33). Os números apresentados são inconsistentes. Lifetime – assumindo 100 anos é muito longo. A estimativa de sobrevida do brasileiro deve ficar em $\approx 80$ anos para os próximos 50 anos. Além disso, os pacientes FNC apresentam diversas comorbidades em taxas maiores que a população normal.

<b>6. Taxa de desconto</b>	5% (0 a 10%)	Adequado
<b>7. Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
<b>8. Medidas da efetividade</b>	<p>Probabilidade de transição entre estados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controlado (FAL dentro do valor de referência e sem sintomas)</li> <li>- Parcialmente controlado ((FAL dentro do valor de referência e com sintomas)</li> <li>- Descontrolado (FAL fora do valor de referência e com sintomas)</li> <li>- Assintomático (FAL fora do valor de referência e sem sintomas)</li> <li>- Morte (Estado absorvivo)</li> </ul>	As probabilidades de transição foram descritos e referenciado pelo registro PKUDOS(33). Mas os valores fornecidos não estão claros e são inconsistentes com a referência de onde foram derivados e não batem com a referência do estudo.
<b>9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Custo por anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs).	Adequado OBS: Dados de utilidade foram advindas de um painel de especialistas internacionais (Escócia) e não são de população da brasileira.
<b>10. Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Custo de aquisição do dicloridrato de sapropterina (R\$83,12 por comprimido de 100mg. Valores por idade estão na Tabela 17)</li> <li>- Custo da fórmula metabólica (R\$ 150,00 a 180,00. Valores por idade estão na <b>Erro! Fonte de referência não encontrada.</b>)</li> <li>- Custo do teste de responsividade (R\$867,95 a R\$2327,36)</li> <li>- Custo de consultas com Clínico Geral/pediatra (R\$10,00)</li> <li>- Custo consultas com especialistas, geneticista e/ou neurologista (R\$10,00)</li> <li>- Custo de internação (R\$44,22)</li> </ul> <p>Quantidades de uso de cada recurso estão na Tabela 18</p>	<p>Foi apresentado a quantidade de recursos utilizados em cada alternativa para os custos do tratamento, mas não ficou claro a diferença do número de consultas em cada alternativa, que foram apresentadas em tabelas únicas.</p> <p>Apesar do levantamento do custo de internação, o demandante afirma que não há internações relacionadas à FNC.</p>
<b>11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	-	-
<b>12. Método de modelagem</b>	Modelo de Markov baseado em coorte usando ciclos de 1 ano	Adequado pela doença ter características transitória entre os estados apresentados. No entanto, os valores de probabilidade utilizados na transição não são robustos e podem acarretar acúmulo de erro significativo no resultado final.
<b>13. Pressupostos do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muitos dados de utilidade são baseados em opinião de especialistas internacionais</li> <li>- O uso de recursos em saúde do atendimento ao paciente foi baseado em opinião de especialistas brasileiros</li> <li>- As probabilidades de transição: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram derivadas dos dados do registro PKUDOS, sendo que para obter as probabilidades, foram combinados dados da idade e os valores de fenilalanina no sangue</li> <li>- Os dados do estudo clínico PKUDOS permitiram o cálculo das probabilidades em até 6 anos; após 6 anos, foi assumido que a probabilidade é a mesma a partir do ano 6.</li> </ul> </li> </ul>	O pressuposto de dados calculados até o ano 6 com manutenção da probabilidade de transição entre os estados de saúde causa incerteza com o método de Markov descrito com ciclos de 1 ano. Precisa ser esclarecido. Foi citado que o modelo usou aderência de 75% da tecnologia, mas não há referência robusta deste valor.

<b>14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise: Univariada e Probabilística	Os dados utilizados na análise de sensibilidade foram apresentados de forma clara e adequada.
--	--------------------------------------	---

Foi apresentado um modelo de custo-utilidade desenvolvido na Escócia e adaptado ao Brasil, que consistiu em reunir literatura e dados do cenário brasileiro sobre recursos utilizados no manejo da fenilcetonúria (FNC). Muitos dados utilizados foram baseados na opinião de especialista internacionais e brasileiros.

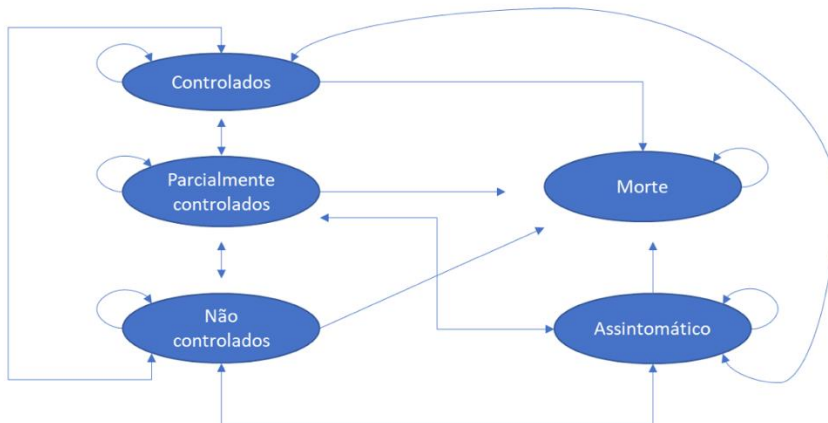
A avaliação de custo-utilidade tem o objetivo de comparar os pacientes com FCN acima de 5 anos de idade, quando submetidos a duas alternativas de tratamento: Dicloridrato de sapropterina + fórmula vs. Fórmula isolada. O comparador é adequado, pois segue o PCDT para o tratamento da FNC (11). Não foram considerados os custos da dieta, pois o modelo tem perspectiva do SUS.

O demandante define, para o modelo, que a intervenção com dicloridrato de sapropterina proposta é o uso de 15 mg/kg/dia (que pode ser ajustada para 5 a 20mg/kg/dia) após o paciente responder ao teste de carga no esquema de 20 mg/kg/dia durante 7 dias com uma resposta de diminuição de 30% na concentração de FAL no sangue, e que foi determinado por especialistas do Brasil. No entanto, o registro PKUDOS(33), utilizado como referência para as probabilidades de transição identificou mediana de 20mg/kg/dia na coorte acompanhada.

O modelo faz uma projeção de uma vida toda com ciclos de transição entre os estados de saúde a cada 1 ano e por fim faz ajustes com taxa de desconto anual e por utilidade para que o resultado seja expresso em custo-utilidade. Foi realizado uma modelagem com até 100 anos. Esta projeção de vida toda com 100 anos não parece adequada, sendo que expectativa de vida do brasileiro é de 85 anos, e além disso, os pacientes com FNC apresentam diversas comorbidades que poderiam diminuir sua expectativa de vida.

A Figura 3 mostra os possíveis estados de saúde do modelo.

Figura 3. Estados de saúde do modelo econômico, apresentado pelo demandante.



Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 100.

Os estados de transição utilizados no modelo, apresentado pelo demandante, seguem a seguinte definição (Tabela 12).

*Tabela 12. Definição de estados de saúde no modelo*

<b>Estados de saúde</b>	<b>Descrição</b>
Controlado	Fenilalanina no valor de referência* e sem sintomas <sup>∞</sup>
Parcialmente controlado	Fenilalanina no valor de referência* com sintomas <sup>∞</sup>
Descontrolado	Fenilalanina fora do valor de referência* com sintomas <sup>∞</sup>
Assintomático	Fenilalanina fora do valor de referência* e sem sintomas <sup>∞</sup>
Morte	Estado absorvivo

\*Tabela 13 ; <sup>∞</sup>Tabela 14

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 100

Os níveis de fenilalanina alvo e os sintomas, de acordo com as diretrizes de fenilcetonúria europeias (19) são apresentados na tabela abaixo.

*Tabela 13. Níveis alvo de Fenilalanina, de acordo com a idade*

População de pacientes	Nível alvo de Fenilalanina no sangue (Valor de referência)
<12 anos de idade	120 a 360 µmol/L
Fenilcetonúria maternal	120 a 360 µmol/L
≥12 anos de idade	120 a 600 µmol/L

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 100

*Tabela 14. Sintomas considerados na definição dos estados de saúde do modelo econômico apresentado.*

Sintomas	Descrição
Sintomas neurológicos	Tremores, epilepsia / convulsões
Sintomas psicológicos	Inatenção, Hiperatividade, Ansiedade, Depressão

Sintomas neurocognitivo	Inatenção, flexibilidade cognitiva, controle inibitório, memória de trabalho
-------------------------	--

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 101

Os pacientes foram separados dentro dos estados de saúde, conforme dados de especialistas internacionais, sendo 70% parcialmente controlado, 14% não controlado e 16% assintomático. Estes dados apresentam inconsistência com a tabela de dados apresentada, Tabela 19, pois a tabela traz 70% dos pacientes no estado controlado e ainda são estratificados por idade. Além disso, não apresentam referência e somente citação de um painel Delphi. Para análise determinística os valores de utilizados inferiores e superiores também são utilizados sem critério, pré estabelecido pelo próprio demandante, de +/-20% ou IC95% (número da amostra não apresentado do painel Delphi).

As probabilidades de transição durante o período de 6 anos para o braço “Apenas fórmula metabólica” estão descritas no Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, páginas 82 e 83. As probabilidades de transição durante o período de 6 anos de exposição, para o braço de dicloridrato de sopropterina + “fórmula metabólica”, estão descritas no Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, páginas 84 e 85.

No entanto, o modelo apresenta as seguintes dificuldades na análise do modelo:

- Fonte dos dados utilizados: o dossiê usam a referência do registro PKUDOS do estudo de Longo et al(33), e descrevem que foi utilizado o método de escore de propensão para ajuste dos dados, mas não está claro de onde e como foram gerados as estimativas utilizadas nas probabilidades de transição do modelo, pois o estudo não expõem estes dados.

Inconsistências apresentadas:

- Estados de saúde do modelo: O modelo do dossiê utiliza 5 estados de saúde, baseados em níveis de FAL e quadro clínico. O nível de FAL no sangue é medida aceita e utilizada no controle da doença, mas o quadro clínico é bastante subjetivo e no estudo do registro PKUDOS não há descrição de como estes pacientes foram avaliados e quais são as probabilidades de transição entre os estados.

- Amostra: Na descrição do Dossiê é apresentado um n=913 da população de uso contínuo, no modelo encaminhado o n=514 e no estudo PKUDOS o n=504, na população que fez uso de curto prazo e foi considerado como o outro braço, somente fórmula foi descrito um n=406, no modelo foi usado um n=307 e no estudo PKUDOS o n=211. Além disso, tanto o modelo como o registro PKUDOS utilizaram estatísticas envolvendo crianças menores que 5 anos, e que são significativos, pois no modelo grande parte dos indivíduos que estão no estado controlado são crianças menores que 5 anos.

- Aderência: O modelo utilizou 75% de aderência ao tratamento, mas o estudo de registro PKUDOS apresentou 42% (504/1189) de indivíduos que ficaram em uso contínuo do medicamento. Importante ressaltar que a doença pode ser controlada pelo uso de fórmula especial como complemento a controle da dieta alimentar, mas que diminuição da aderência é baixa ao longo da vida, e que o dicloridrato de sopropterina seria uma solução para esta população não



aderente. No entanto, dados do registro PKUDOS mostra que a aderência ao uso de dicloridrato de sopropterina também não foi alta, e algumas questões aqui poderiam ser levantadas: a posologia de 15mg/kg/dia fazem um adulto com peso de 70kg ter que ingerir 10 cápsulas por dia pode ser uma dificuldade na manutenção do uso, diminuição da eficácia e perda de efetividade ao longo do tempo.

Na análise de custo-utilidade é necessário que em cada estado de transição o desfecho seja ajustado pela qualidade de vida e desta forma é necessário que os valores de utilidade de cada estado sejam conhecidos. Como estes dados não estão disponíveis na literatura com a população brasileira, o demandante apresentou um documento (34) produzido por um consenso com especialistas clínicos internacionais, cujos resultados estão resumidos na Tabela 15 e Tabela 16.

*Tabela 15. Valores de utilidade de estados de saúde para adultos, segundo consenso de Lloyd e Gallop, 2017(35).*

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

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 86

*Tabela 16. Valores de utilidade de estados de saúde para adultos, segundo consenso de Lloyd e Gallop, 2017(35).*

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

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 86

O dicloridrato de sopropterina foi ofertado por R\$ 82,12 para cada cápsula de 100mg. A quantidade de uso de sopropterina por idade e o custo do tratamento pode ser observado na Tabela 17, variando de R\$91.016,40 até R\$ 303.388,00 por ano.

*Tabela 17. Custo de aquisição do dicloridrato de sopropterina com. Base na idade e nos pesos corporais de 5 a 100 anos de idade.*



Idade	Peso		Total de mg por dia		Numero de comprimidos por dia		Custo anual	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
5 e 6	20 a 22	20 a 22	300	300	3	3	R\$ 91.016,40	R\$ 91.016,40
7 e 8	25 a 28	25 a 28	400	400	4	4	R\$ 121.355,20	R\$ 121.355,20
9 e 10	31 a 34	31 a 34	500	500	5	5	R\$ 151.694,00	R\$ 151.694,00
11	37	39,5	600	600	6	6	R\$ 182.032,80	R\$ 182.032,80
12	42	44,2	600	700	6	7	R\$ 182.032,80	R\$ 212.371,60
13	47,4	48	700	700	7	7	R\$ 212.371,60	R\$ 212.371,60
14	52,3	50	800	800	8	8	R\$ 242.710,40	R\$ 242.710,40
15 a 17	57 a 63	52 a 54	900	800	9	8	R\$ 273.049,20	R\$ 242.710,40
18 e 19	65 a 66	55 a 56	1000	900	10	8	R\$ 303.388,00	R\$ 242.710,40
20 a 24	69,4	57,8	1000	900	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20
25 a 34	72,7 a 74,2	60,5 a 62	1100	900	11	9	R\$ 333.726,80	R\$ 273.049,20
35 a 74	70 a 74,6	63	1100	1000	11	10	R\$ 333.726,80	R\$ 303.388,00
75 a 100	66,8 a 70,3	59,2 a 63,4	1000	900	10	9	R\$ 303.388,00	R\$ 273.049,20

Fonte: Modificado do Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 88

Como a perspectiva é do SUS, o custo do braço comparador, não foi levado em consideração os custos da dieta restritiva de alimentos livres de fenilalanina, somente os valores relacionados a fórmula metabólica isenta de FAL. Segundo o PCDT atual de FNC (11), cada faixa etária precisa de uma quantidade de proteínas por dia, e esta é feita com suplementação de proteínas com base em fórmulas metabólicas, para melhor ajuste, foi estimado o custo por paciente, e foi utilizada uma tabela padrão de peso por idade, segundo dados do IBGE de 2008 (<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>), as tabelas podem ser vistas no Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 92

Foi estimado que o custo do braço comparador varia de R\$ 7.677,50 até R\$ 10.730,00. Este custo anual do tratamento com suplementação por faixa etária considerou 100% de adesão. Além disso, considerou-se que a reposição de proteínas teve que ser absoluta na quantidade diária necessária de cada paciente, sem contar com a dieta que é restritiva, mas pode haver tolerância ao consumo em natura em alguma quantidade. Este pressuposto pode ter gerado uma estimativa enviesada do custo do braço que usou só a fórmula de reposição, pois sabe-se que a aderência é menor que 100% e que o consumo em natura pode variar na população e assim a reposição necessária é menor.

O custo do teste de responsividade ao dicloridrato de sapropterina de 7 dias de duração, não está claro, no dossiê foi apresentado um custo de R\$ 867,95 por paciente para o braço “só fórmula”. No entanto, o valor ofertado de R\$83,12 por comprimido teria um custo de R\$ 831,12 por dia, seguindo as diretrizes. Para o braço “Kuvan+fórmula” para toda a coorte que inicia no modelo, com dose de 20 mg/kg/dia, foi de R\$ 2.327,36 por paciente e não está claro como foi calculado. Se utilizarmos uma estimativa média, sem ponderar pela proporção de pacientes por idade, mas levando em consideração o peso por idade, o custo do teste seria de aproximadamente R\$755,00 por dia, com um total de R\$ 5.425,00 por paciente.

Os custos diretos médicos como consulta com clínico geral e especialistas não são diferentes para os grupos, R\$ 10,00. A quantidade de consultas pode variar dependendo do quadro dos pacientes, a Tabela 18, apresenta o número de

consultas necessárias dependendo do estado de saúde utilizado no modelo, utilizando dados de uma Painel Delphi realizado por especialistas brasileiros. Os especialistas brasileiros afirmam que dificilmente um paciente com FNC será internado.

Tabela 18. Número de consultas em cada estado de saúde

Estado de saúde	Adultos		Crianças 4 a 12 anos		Acima de 12 anos		Todos Internações
	Consulta com clínicos gerais	Consulta com especialistas	Consulta com clínicos gerais	Consulta com especialistas	Consulta com clínicos gerais	Consulta com especialistas	
Controlado	2	2	3	0	2	0	0
Parcialmente controlado	2	2	3	0	2	0	0
Descontrolado	2	2	12	0	12	0	0
Assintomático	2	2	3	0	2	0	0

Fonte: Modificado do Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 96 e 97

Na Tabela 19 e na Tabela 20 estão os dados de forma organizadas que foram utilizadas no modelo, inclusive com os dados para análise de sensibilidade determinística e probabilística.

Tabela 19. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística

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

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 103

Tabela 20. Variáveis e distribuições usadas na análise de sensibilidade probabilística

Parâmetros	Valores	Distribuição	Superior	Inferior
Preço do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)	R\$ 83,12	Gamma	R\$91,43	R\$74,81
Custo de consulta clínico geral	R\$ 10,00	Gamma	R\$ 11,00	R\$ 9,00
Custo de consulta com especialista	R\$ 10,00	Gamma	R\$11,00	R\$ 9,00
Utilidade: Criança: Controlado	0,96	Beta	1,00	0,86
Utilidade: Criança: P. controlado	0,74	Beta	0,81	0,67
Utilidade: Criança: Descontrolado	0,76	Beta	0,84	0,68
Utilidade: Criança: Assintomático	0,94	Beta	1,03	0,85
Utilidade: Adultos: Controlado	0,96	Gamma	1,00	0,86
Utilidade: Adultos: P. controlado	0,79	Beta	0,87	0,71
Utilidade: Adultos: Descontrolado	0,80	Beta	0,88	0,72
Utilidade: Adultos: Assintomático	0,94	Beta	1,00	0,85
Taxa de resposta	0,33	Lognormal	0,40	0,20
Proporção de pacientes na baseline: Controlado 0-4	0,70	Beta	0,77	0,63
Proporção de pacientes na baseline: Parcialmente controlado 0-4	0,01	Beta	0,01	0,01
Proporção de pacientes na baseline: Não controlado 0-4	0,14	Gamma	0,15	0,13
Proporção de pacientes na baseline: Assintomático 0-4	0,16	Beta	0,17	0,14
Dose de KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) 0-4 anos	15,00	Gamma	20,00	10,00
Dose de KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) 5-12 anos	15,00	Gamma	20,00	10,00
Dose de KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) 13-17 anos	15,00	Gamma	20,00	10,00
Dose de KUVAN® (dicloridrato de sopropterina) +18 anos	15,00	Gamma	20,00	10,00
Proporção de pacientes no início do estudo: Controlled_5-12	0,70	Beta	0,77	0,63
Proporção de pacientes no início do estudo: P. controlled_5-12	0,01	Beta	0,01	0,01
Proporção de pacientes no início do estudo: Uncontrolled_5-12	0,14	Gamma	0,15	0,13
Proporção de pacientes no início do estudo: Assintomático_5-12	0,16	Beta	0,17	0,14
Proporção de pacientes no início do estudo: Controlled_13-17	0,46	Beta	0,51	0,42
Proporção de pacientes no início do estudo: P. controlled_13-17	0,01	Beta	0,01	0,01
Proporção de pacientes no início do estudo: Uncontrolled_13-17	0,46	Beta	0,51	0,42
Proporção de pacientes na linha de base: assintomática_13-17	0,08	Beta	0,08	0,07
Proporção de pacientes no início do estudo: controlada_18+	0,17	Beta	0,19	0,16
Proporção de pacientes no início do estudo: P. controlled_18+	0,08	Beta	0,09	0,07
Proporção de pacientes no início do estudo: Uncontrolled_18+	0,51	Beta	0,56	0,46
Proporção de pacientes no início do estudo: Assintomática_18+	0,24	Beta	0,26	0,21

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 105 e 106

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$1.131.036,29, Quadro 8. Este RCEI pode estar subestimado dado as limitações apresentadas pelo modelo.

*Quadro 8. Razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.131.036,29/QALY do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante*

	Efetividade (QALYs)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Tecnologia/intervenção	4.882,34	-	R\$ 942.821.859,83	-	R\$ 1.131.036,29/QALY
Comparador	4090,30	792,03	R\$ 47.001.953,59	R\$ 895.819.905,83	

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 106

Os dados apresentados, Quadro 5, podem estar enviesados de forma significativa pelos fatores apresentados na análise do modelo. Em resumo, gerado pelas incertezas dos números apresentados.

Na análise de sensibilidade determinística e univariada, de acordo com o modelo desenvolvido, o parâmetro que mais alterou o resultado foi a taxa de desconto, Tabela 21. No entanto, a análise de sensibilidade pode estar enviesada de forma acentuada pelos números utilizados na variação dos dados apresentados.

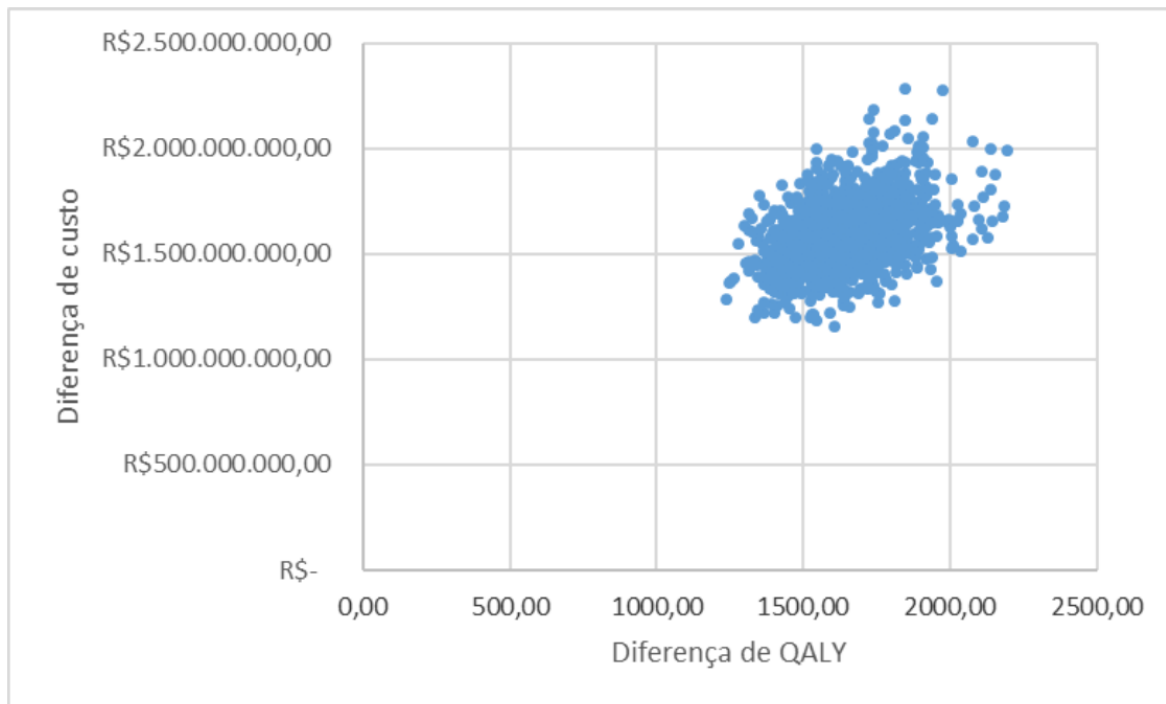
*Tabela 21. Análise de sensibilidade univariável*

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

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 107

Ao realizar a análise de sensibilidade probabilística verificou-se que em 100% das iterações dos valores do dicloridrato de sopropterina encontra-se no quadrante superior a direita. Dicloridrato de sopropterina + fórmula metabólica em relação a fórmula metabólica e apresenta uma custo-utilidade de R\$ 973.055,68, após 1.000 iterações (Figura 4).

Figura 4. Custo-utilidade Dicloridrato de soproterina + dieta restrita em relação a dieta restrita após 1.000 simulações



Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 108

Dentre as limitações da análise econômica utilizando o modelo de Markov para a análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante, deveríamos nos deparar com dados robustos, preferencialmente advindos de ensaios clínicos bem delineados, no entanto, os desfechos analisados pelos ensaios clínicos randomizados não avaliaram os benefícios clínicos que pudessem ser utilizados no modelo apresentado. Desta forma, foram utilizados dados de uma coorte de registro (PKUDOS) mas que não há transparência nas probabilidades de transição apresentadas, podendo alterar o resultado obtido de forma significativa. Além disso, a estimativa do uso de suplementos proteicos pressupõe que cada indivíduo sob uso do suplemento necessita de reposição de toda a quantidade diária de proteínas, sendo que a população responsiva ao dicloridrato de soproterina são os casos moderados-leve, superestimando o valor gasto com o suplemento (fórmula). Apesar dos ensaios clínicos não mostrarem efeitos adversos importantes, os efeitos adversos simplesmente foram ignorados no relatório sem qualquer justificativa para a não consideração dos possíveis efeitos adversos relacionados com a medicação, além disso, o estado de transição não-controlado teve as consultas médicas aumentadas em até 6x, enviesando o custo do grupo “só fórmula”. Desta forma, os valores apresentados pela demandante apresentam alto grau de incerteza e necessitam ser reformulados e justificados para melhor entendimento das estimativas geradas na análise.



## Impacto orçamentário

Para a análise de impacto orçamentário do uso do dicloridrato de sapropterina optou-se pela adoção de um modelo estático seguindo as orientações da Diretriz Brasileira de Impacto Orçamentário, que por sua vez adotou a diretriz da ISPOR (36). O modelo estático de impacto orçamentário consiste na multiplicação simples do custo individual da nova intervenção pelo número de indivíduos com indicação de uso, com projeção de 5 anos.

A população definida são os pacientes portadores de fenilcetonúria e hiperfenilalaninemia a partir de 5 anos de idade, tanto homens quanto mulheres. Para a estimativa de pacientes foi utilizado como base os dados de demanda aferida segundo o relatório da Conitec nº 402 (Sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria, de dezembro de 2018)(37). O relatório apresenta o dado até o ano de 2023, então foi feita a projeção para o ano de 2025. Na Tabela 22 estão a base para cálculo de potenciais usuários da tecnologia.

Tabela 22. Estimativa de pacientes usuários do SUS, por demanda aferida.

Idade (anos)	Peso (kg)	n 2021	n 2022	n 2023	n 2024	n 2025	n Total	n %
5	19,75	77	76	75	74	73	375	3,9%
6	22,2	78	77	76	75	74	380	3,9%
7	25	91	93	94	96	97	471	4,9%
8	27,7	83	83	84	95	98	443	4,6%
9	31,65	116	123	129	136	142	646	6,7%
10	33,35	109	116	123	130	137	615	6,3%
11	38,15	119	128	137	146	155	685	7,1%
12	43,1	79	83	87	91	95	435	4,5%
13	47,65	35	30	26	21	16	128	1,3%
14	51,15	42	38	34	30	26	170	1,8%
15	54,8	52	50	48	46	44	240	2,5%
16	56,7	53	51	49	47	45	245	2,5%
17	58,6	79	83	87	91	94	434	4,5%
18	60,35	79	83	88	93	97	440	4,5%
19	61,05	83	90	96	103	109	481	5,0%
20 - 24	63,6	243	255	266	278	289	1331	13,7%
25-29	66,6	186	201	216	231	246	1080	11,1%
30-34	68,1	85	87	90	93	95	450	4,6%
35-44	69,2	100	110	120	131	141	602	6,2%
45-54	69,85	5	6	6	7	7	31	0,3%
55-64	69,2	4	3	3	4	5	19	0,2%
65-74	66,85	1	1	1	1	2	6	0,1%
Total		1799	1867	1935	2019	2087	9707	100%

Para o cenário proposto, foi considerado teste de sobrecarga com *Market Share* do dicloridrato de sapropterina, considerando o uso na população responsiva aumentando a cada ano, Tabela 23, e foi baseada na experiência internacional com o produto e em outros medicamentos para doenças raras incorporados ao SUS. Dados produzidos pelo



demandante. De qualquer forma, por ser uma premissa estimada, a curva de *Market share* é variada nos cenários alternativos apresentados na análise de sensibilidade.

Tabela 23. *Market share* do uso do dicloridrato de sapropterina

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

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 112

Além do *Market Share* foi considerado que os pacientes com fenilcetonúria seriam submetidos ao teste de responsividade, teste de 7 dias de duração para toda a coorte, com dose de 20 mg/Kg/dia, e foi utilizado uma taxa de responsividade de 33%, que recebem fórmula metabólica e dicloridrato de sapropterina. Além disso, também foi considerado para o cálculo do custo anual, desta população, uma aderência de 75%. A Tabela 24 traz os números de potenciais usuários do dicloridrato de sapropterina.

Tabela 24. Número de potenciais usuários do dicloridrato de sapropterina

Idade	n 2021	n 2022	n 2023	n 2024	n 2025
5	3	6	8	10	11
6	3	6	8	10	11
7	3	7	10	13	14
8	3	6	9	13	15
9	4	9	14	19	21
10	4	9	14	18	20
11	4	10	15	20	23
12	3	6	10	12	14
13	1	2	3	3	2
14	2	3	4	4	4
15	2	4	5	6	7
16	2	4	5	6	7
17	3	6	10	12	14
18	3	6	10	13	14
19	3	7	11	14	16
20 - 24	9	19	30	38	43
25-29	7	15	24	31	37
30-34	3	6	10	13	14
35-44	4	8	13	18	21
45-54	0	0	1	1	1
55-64	0	0	0	1	1
65-74	0	0	0	0	0
Total	67	139	216	275	310

Segundo atual PCDT atual de fenilcetonúria, cada faixa etária precisa de uma quantidade de suplementação de proteína com base em fórmulas metabólicas.

Tabela 25. Quantidade necessária de suplementação de proteína

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

Foram considerados os seguintes custos no modelo:

- Custo de aquisição do dicloridrato de sapropterina (R\$ 83,12 por comprimido)

Tabela 26. Quantidade e custo anual do dicloridrato de sapropterina, por idade.

Idade	n de comprimidos/ano	Preço comprimido	Custo anual/paciente
5	1080	R\$ 83,12	R\$ 89.769,60
6	1080	R\$ 83,12	R\$ 89.769,60
7	1440	R\$ 83,12	R\$ 119.692,80
8	1440	R\$ 83,12	R\$ 119.692,80
9	1800	R\$ 83,12	R\$ 149.616,00
10	1800	R\$ 83,12	R\$ 149.616,00
11	2160	R\$ 83,12	R\$ 179.539,20
12	2160	R\$ 83,12	R\$ 179.539,20
13	2520	R\$ 83,12	R\$ 209.462,40
14	2880	R\$ 83,12	R\$ 239.385,60
15	2880	R\$ 83,12	R\$ 239.385,60
16	3240	R\$ 83,12	R\$ 269.308,80
17	3240	R\$ 83,12	R\$ 269.308,80
18	3240	R\$ 83,12	R\$ 269.308,80
19	3240	R\$ 83,12	R\$ 269.308,80
20 - 24	3600	R\$ 83,12	R\$ 299.232,00
25-29	3600	R\$ 83,12	R\$ 299.232,00
30-34	3600	R\$ 83,12	R\$ 299.232,00
35-44	3600	R\$ 83,12	R\$ 299.232,00
45-54	3600	R\$ 83,12	R\$ 299.232,00
55-64	3600	R\$ 83,12	R\$ 299.232,00
65-74	3600	R\$ 83,12	R\$ 299.232,00
>75 anos	0	0	0

- Custo da fórmula metabólica:

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

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

Com base nessa informação, foi estimado quantas gramas de proteína tem nas fórmulas, Tabela 27. Para o cálculo do custo por paciente, também foi utilizada uma tabela padrão de peso por idade, segundo dados do IBGE de 2008 (<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>).

Tabela 27. Preço da fórmula de aminoácido

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

Tabela 28. Quantidade e custo anual da fórmula proteica isenta de FAL, por idade.

Idade	Peso	Proteínas g/kg/dia	Qtd de fórmula/ano	Preço	Preço anual/paciente
5	19,75	1,7	41	R\$ 180,00	R\$ 7.380,00
6	22,2	1,7	46	R\$ 180,00	R\$ 8.280,00
7	25	1,7	52	R\$ 180,00	R\$ 9.360,00
8	27,7	1,7	57	R\$ 180,00	R\$ 10.260,00
9	31,65	1,7	56	R\$ 150,00	R\$ 8.400,00
10	33,35	1,7	59	R\$ 150,00	R\$ 8.850,00
11	38,15	1,25	49	R\$ 150,00	R\$ 7.350,00
12	43,1	1,25	56	R\$ 150,00	R\$ 8.400,00
13	47,65	1,25	62	R\$ 150,00	R\$ 9.300,00
14	51,15	1,25	66	R\$ 150,00	R\$ 9.900,00
15	54,8	0,8	46	R\$ 150,00	R\$ 6.900,00
16	56,7	0,8	47	R\$ 150,00	R\$ 7.050,00
17	58,6	0,8	49	R\$ 150,00	R\$ 7.350,00
18	60,35	0,8	40	R\$ 150,00	R\$ 6.000,00
19	61,05	0,8	51	R\$ 150,00	R\$ 7.650,00
20 - 24	63,6	0,8	53	R\$ 150,00	R\$ 7.950,00
25-29	66,6	0,8	55	R\$ 150,00	R\$ 8.250,00
30-34	68,1	0,8	56	R\$ 150,00	R\$ 8.400,00
35-44	69,2	0,8	57	R\$ 150,00	R\$ 8.550,00
45-54	69,85	0,8	58	R\$ 150,00	R\$ 8.700,00
55-64	69,2	0,8	57	R\$ 150,00	R\$ 8.550,00
65-74	66,85	0,8	56	R\$ 150,00	R\$ 8.400,00

- Custo do teste de responsividade

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

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

Além do cenário base, descrito acima, para análise de sensibilidade, mais 4 cenários foram calculados pelo demandante, cenário A, B, C e D e mais 1 proposto pelo revisor.

#### **Cenário A**

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

#### **Cenário B**

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

*Tabela 29. Market share do uso do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)*

	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>
Proporção de uso	25%	40%	55%	65%	70%

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 122

#### **Cenário C**

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

*Tabela 30. Market share do uso do KUVAN® (dicloridrato de sopropterina)*

	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>
Proporção de uso	5%	20%	35%	45%	50%

Fonte: Dossiê da BIOMARIN BRASIL FARMACEUTICA LTDA, página 122

#### **Cenário D**

Mudando a taxa de resposta para 20%, com teste de responsividade sendo de 1 dia para o cenário proposto. Este cenário é importante para aproximar a análise do que é hoje preconizado pelo PCDT de Fenilcetonúria, que prevê a realização do teste de responsividade de 48 horas, das quais 24 horas ocorrem após sobrecarga com dicloridrato de sapropterina. Neste cenário, o custo do teste de responsividade é menor, porém menos pacientes (20% apenas) são identificados como responsivos e seguem para tratamento.

### Cenário E (CONITEC)

Alterando o uso do dicloridrato de sapropterina para 20 mg/kg/dia no cenário base

## Resultados do Impacto orçamentário

### Cenário base

Tabela 31. Pacientes em tratamento

		2021	2022	2023	2024	2025
Cenário atual - Fórmula metabólica	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.019	2.087
		-	-	-	-	-
Cenário proposto - Fórmula metabólica + Dicloridrato de sapropterina	Fórmula metabólica	1.798	1.867	1.935	2.019	2.087
	Dicloridrato de sapropterina	67	139	216	275	310

Tabela 32. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano

<b>Impacto orçamentário</b>						
	2021	2022	2023	2024	2025	em 5 anos
<b>Cenário atual - Fórmula metabólica</b>	<b>R\$ 14.694.501,60</b>	<b>R\$ 15.230.118,00</b>	<b>R\$ 15.767.015,60</b>	<b>R\$ 16.455.542,00</b>	<b>R\$ 16.998.859,60</b>	<b>R\$ 79.146.036,80</b>
Cenário proposto - Fórmula metabólica + Sapropterina	R\$ 43.108.954,44	R\$ 46.804.118,09	R\$ 64.723.132,73	R\$ 78.995.790,77	R\$ 87.574.780,12	R\$ 321.206.776,16
<b>Impacto orçamentário*</b>	<b>R\$ 28.414.452,84</b>	<b>R\$ 31.574.000,09</b>	<b>R\$ 48.956.117,13</b>	<b>R\$ 62.540.248,77</b>	<b>R\$ 70.575.920,52</b>	<b>R\$ 242.060.739,36</b>
Cenário A (Desconto 35% no preço a partir de 2023)	R\$ 43.108.954,44	R\$ 46.804.118,09	R\$ 47.801.533,40	R\$ 57.362.925,17	R\$ 63.090.348,39	R\$ 258.167.879,49
<b>Impacto orçamentário*</b>	<b>R\$ 28.414.452,84</b>	<b>R\$ 31.574.000,09</b>	<b>R\$ 32.034.517,80</b>	<b>R\$ 40.907.383,17</b>	<b>R\$ 46.091.488,79</b>	<b>R\$ 179.021.842,69</b>
Cenário B (Market Share (+ 10% por ano)	R\$ 53.001.137,96	R\$ 57.121.405,54	R\$ 75.250.181,71	R\$ 89.974.512,37	R\$ 99.014.565,52	R\$ 374.361.803,09
<b>Impacto orçamentário*</b>	<b>R\$ 38.306.636,36</b>	<b>R\$ 41.891.287,54</b>	<b>R\$ 59.483.166,11</b>	<b>R\$ 73.518.970,37</b>	<b>R\$ 82.015.705,92</b>	<b>R\$ 295.215.766,29</b>
Cenário B (Market Share (- 10% por ano)	R\$ 33.216.770,93	R\$ 36.486.830,63	R\$ 53.762.436,52	R\$ 67.498.807,84	R\$ 75.696.059,11	R\$ 266.660.905,03
<b>Impacto orçamentário*</b>	<b>R\$ 18.522.269,33</b>	<b>R\$ 21.256.712,63</b>	<b>R\$ 37.995.420,92</b>	<b>R\$ 51.043.265,84</b>	<b>R\$ 58.697.199,51</b>	<b>R\$ 187.514.868,23</b>
Cenário D (responividade 20% - teste 1 dia)	R\$ 25.614.025,41	R\$ 34.067.012,42	R\$ 45.115.205,35	R\$ 53.975.486,49	R\$ 59.447.720,54	R\$ 218.219.450,21
<b>Impacto orçamentário*</b>	<b>R\$ 10.919.523,81</b>	<b>R\$ 18.836.894,42</b>	<b>R\$ 29.348.189,75</b>	<b>R\$ 37.519.944,49</b>	<b>R\$ 42.448.860,94</b>	<b>R\$ 139.073.413,41</b>
Cenário E (Dicloridrato de Sapropterina 20mg/kg/dia)	R\$ 48.340.716,91	R\$ 57.717.865,62	R\$ 81.565.872,82	R\$ 100.587.232,04	R\$ 112.105.952,43	R\$ 400.317.639,82
<b>Impacto orçamentário*</b>	<b>R\$ 33.646.215,31</b>	<b>R\$ 42.487.747,62</b>	<b>R\$ 65.798.857,22</b>	<b>R\$ 84.131.690,04</b>	<b>R\$ 95.107.092,83</b>	<b>R\$ 321.171.603,02</b>
<b>Cenário F (20mg + 35% de desc. 2023 + 5% Market share)</b>	<b>R\$ 55.030.729,49</b>	<b>R\$ 64.695.467,27</b>	<b>R\$ 63.397.264,38</b>	<b>R\$ 76.250.138,41</b>	<b>R\$ 84.088.713,62</b>	<b>R\$ 343.462.313,17</b>
<b>Impacto orçamentário*</b>	<b>R\$ 40.336.227,89</b>	<b>R\$ 49.465.349,27</b>	<b>R\$ 47.630.248,78</b>	<b>R\$ 59.794.596,41</b>	<b>R\$ 67.089.854,02</b>	<b>R\$ 264.316.276,37</b>

\* Impacto orçamentário é sempre calculado em relação ao cenário atual

O impacto orçamentário para o cenário base proposto é de R\$ 28.414.452,84, R\$ 31.574.000,09, R\$ 48.956.117,13, R\$ 62.540.248,77 e R\$ 70.575.920,52, para os anos 2021, 2022, 2023, 2024 e 2025, respectivamente, e totalizando R\$ 242.060.739,36 ao longo dos 5 anos. De acordo com as análises de sensibilidade apresentadas, o impacto orçamentário pode variar de R\$ 139.073.413,41 a R\$ 321.171.603,02 ao longo de 5 anos de tratamento.



## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

<b>Agências /Orgãos Internacionais</b>	<b>Decisão</b>
INGLATERRA – NICE (National Institute for Health and Care)	Em apreciação – (21/04/2021)
IRLANDA – NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics)	Não recomendado
ESCÓCIA – SMC (Scottish Medicines Consortium)	Não recomendado
AUSTRÁLIA – PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)	Recomendado mediante critérios clínicos.
CANADÁ – CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	Recomendado mediante critérios clínicos, bem específicos
PORTUGAL – INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.)	Recomendado como custo-efetivo

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com fenilcetonúria.

Utilizou-se o termo “phenylketonurias” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: Current Development Status (Indication ( Phenylketonuria ) Status ( Phase 3 Clinical or Launched or Registered or Pre-registration) Link to highest status).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas.

Os dados de situação regulatória dos medicamentos foram consultados nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) e U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Assim, localizou-se o medicamento pegvaliase (Palynziq®), uma fenilalanina hidroxilase peguilada, cuja administração se dá por via subcutânea (Quadro 9).

**Quadro 9.** Medicamento potencial para o tratamento da fenilcetonúria

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para asma
Pegvaliase	Metabolização de fenilalanina	Subcutânea	Fase 3 <sup>a,b</sup>	<b>Anvisa</b> Sem registro <b>EMA</b> Registrado (2019) <b>FDA</b> Registrado (2018)

**Fontes:** [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

**Atualizado em:** 28/12/2020.

**Legenda:** ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*.

<sup>a</sup> Concluído

<sup>b</sup> Ativo, não recrutando participantes

O medicamento possui registro sanitário nos Estados Unidos da América (EUA) desde o ano de 2018 com indicação de bula para reduzir os níveis de fenilalanina no sangue em pacientes adultos com fenilcetonúria e níveis acima de 600 micromol/L ainda que com o tratamento atual da doença. Na União Europeia (UE), o medicamento teve seu uso aprovado em 2019 para indicação semelhante àquela do FDA, mas com a especificação do limite inferior da idade dos pacientes em 16 anos (38,39). A pegvaliase não tem registro na Anvisa.

O uso da pegvaliase está sob regime de monitoramento especial tanto nos EUA quanto na União Europeia. Nos EUA, o monitoramento objetiva atenuar o risco de reação anafilática e seu uso segue um plano de mitigação de riscos (*Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies - REMS*), que inclui a necessidade de os prescritores educarem os pacientes para que reconheçam sinais e sintomas de anafilaxia (40). Na União Europeia, o uso do medicamento segue um plano de gerenciamento de riscos (*Risk Management Plan*) (41), que prevê medidas de esclarecimento aos profissionais de saúde e pacientes quanto ao uso correto do medicamento. Dentre os riscos identificados listados no *Risk Management Plan* do medicamento, estão: reações sistêmicas de hipersensibilidade, angioedema, hipofenilalaninemia, artralgia persistente e reações severas no local da injeção (41).

Foi localizado o pedido de depósito de patente PI 0416566-7, de título “Tratamento de fenilcetonúrias com BH4” depositado no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) em 17/11/2004, que fora indeferido em 07/11/2016 (42).

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do dicloridrato de sapropterina para tratamento da fenilcetonúria é baseada em ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Para o desfecho intermediário, diminuição da concentração de FAL no sangue em  $\mu\text{mol/L}$ , mostrou eficácia consistente, e para diminuição da concentração de FAL no sangue com corte de 600  $\mu\text{mol/L}$  e 360  $\mu\text{mol/L}$  o nível de evidência é alto. Para o desfecho clínico do aumento da tolerância e melhora nos sintomas de TDAH os níveis de evidência são altos. No entanto, todos estes desfechos foram analisados com curto período de seguimento e desfechos mais relevantes como alteração no estado neurológico, nutricional, de crescimento e de qualidade e vida não foram investigados. O estudo de custo-utilidade apresenta dados sem possibilidade de conferência dos números utilizados no modelo e torna os resultados com nível de incerteza elevado. A análise de impacto orçamentário tem valor considerável quando se leva em consideração o pequeno número de beneficiários.

## 11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 95ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de março de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do dicloridrato de sapropterina para fenilcetonúria em crianças acima de 5 anos de idade. Considerou-se que após apreciação inicial do parecer técnico-científico, as evidências deixam dúvidas quanto ao benefício na efetiva melhora na qualidade de vida e em aspectos neuropsicológicos. Foi solicitado para a próxima reunião um especialista no assunto para melhor entendimento dos benefícios da tecnologia. Além disso, em relação ao modelo econômico apresentado pelo demandante, há quantidade considerável de incertezas nos parâmetros utilizados na modelagem. A matéria foi disponibilizada em Consulta pública.

## 12. REFERÊNCIAS

1. Guldberg P, Henriksen KF, Sipilä I, Güttler F, De La Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: Molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet* [Internet]. 1995 [cited 2020 Dec 12];32(12):976–8. Available from: [/pmc/articles/PMC1051781/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1051781/)
2. Pangkanon S, Charoensiriwatana W, Janejai N, Boonwanich W, Chaisomchit S. Detection of phenylketonuria by the newborn screening program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* [Internet]. 2009 [cited 2020 Dec 12];40(3):525–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19842439/>
3. Özalp I, Coşkun T, Tokatli A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: At present and organization for future. *Turk J Pediatr* [Internet]. 2001 [cited 2020 Dec 12];43(2):97–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11432505/>
4. Zschocke J, Mallory JP, Eiken HG, Nevin NC. Phenylketonuria and the peoples of Northern Ireland. *Hum Genet* [Internet]. 1997 [cited 2020 Dec 12];100(2):189–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9254847/>
5. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. In: *Journal of Inherited Metabolic Disease* [Internet]. *J Inherit Metab Dis*; 2007 [cited 2020 Dec 12]. p. 466–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17701285/>
6. de Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2007 [cited 2020 Nov 29];30(4):615. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17694357/>
7. Blau N, Van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. In: *The Lancet* [Internet]. Lancet Publishing Group; 2010 [cited 2020 Dec 12]. p. 1417–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20971365/>
8. Vallian S, Barahimi E, Moeini H. Phenylketonuria in Iranian population: A study in institutions for mentally retarded in Isfahan. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen* [Internet]. 2003 May 15 [cited 2020 Nov 29];526(1–2):45–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714182/>
9. Lindner M, Gramer G, Garbade SF, Burgard P. Blood phenylalanine concentrations in patients with PAH-deficient hyperphenylalaninaemia off diet without and with three different single oral doses of tetrahydrobiopterin: assessing responsiveness in a model of statistical process control. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2009 Aug [cited 2014 Aug 30];32(4):514–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19513811>
10. Peng SSF, Tseng WYI, Chien YH, Hwu WL, Liu HM. Diffusion tensor images in children with early-treated, chronic, malignant phenylketonuric: Correlation with intelligence assessment. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2004 [cited 2020 Dec 12];25(9):1569–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15502140/>
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA FENILCETONÚRIA [Internet]. Brasília

- DF; 2019 [cited 2020 Nov 29]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-PCDT-Fenilcetonuria\\_SAES.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-PCDT-Fenilcetonuria_SAES.pdf)
12. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria scientific review conference: State of the science and future research needs. In: *Molecular Genetics and Metabolism* [Internet]. Academic Press Inc.; 2014 [cited 2020 Nov 29]. p. 87–122. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667081/>
  13. Rocha JC, MacDonald A. Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatr Heal Med Ther* [Internet]. 2016 Dec [cited 2020 Dec 12]; Volume 7:155–63. Available from: </pmc/articles/PMC5683291/?report=abstract>
  14. Murphy GH, Johnson SM, Amos A, Weetch E, Hoskin R, Fitzgerald B, et al. Adults with untreated phenylketonuria: Out of sight, out of mind. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2008 Dec [cited 2020 Dec 12];193(6):501–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19043156/>
  15. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2007 Sep [cited 2020 Dec 12];92(1–2):63–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17591452/>
  16. Lee PJ, Amos A, Robertson L, Fitzgerald B, Hoskin R, Lilburn M, et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: A randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2009 Jun [cited 2020 Dec 12];80(6):631–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19204028/>
  17. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: A randomized study. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2003 [cited 2020 Dec 12];26(4):319–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12971419/>
  18. Yi SHL, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2008.
  19. Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment [Internet]. Vol. 12, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central Ltd.; 2017 [cited 2020 Nov 29]. Available from: </pmc/articles/PMC5639803/?report=abstract>
  20. Christ SE, Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: Profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2010 [cited 2020 Dec 12];99(SUPPL.). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20123466/>
  21. Macdonald A, Singh RH, Rocha JC, Van Spronsen FJ. Optimising amino acid absorption: essential to improve nitrogen balance and metabolic control in phenylketonuria [Internet]. Vol. 32, *Nutrition Research Reviews*. Cambridge University Press; 2019 [cited 2020 Dec 12]. p. 70–8. Available from:



/pmc/articles/PMC6536823/?report=abstract

22. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria [Internet]. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015 [cited 2020 Dec 13]. Available from: /pmc/articles/PMC6769157/?report=abstract
23. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH<sub>4</sub>) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* [Internet]. 2007 Aug 11 [cited 2020 Nov 30];370(9586):504–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17693179/>
24. Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM-P, Gruskin DJ, Dorenbaum A, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* [Internet]. 2009 May [cited 2014 Aug 30];154(5):700–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261295>
25. Burton B, Grant M, Feigenbaum A, Singh R, Hendren R, Siriwardena K, et al. 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* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2020 Nov 30];114(3):415–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533024/>
26. Burton BK, Nowacka M, Hennermann JB, Lipson M, Grange DK, Chakrapani A, et al. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: results of a phase 3b study. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Aug 30];103(4):315–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646032>
27. Lee P, Treacy EP, Crombez E, Wasserstein M, Waber L, Wolff J, et al. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2008 Nov 15 [cited 2014 Aug 30];146A(22):2851–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18932221>
28. Scala I, Concolino D, Della Casa R, Nastasi A, Ungaro C, Paladino S, et al. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria treated with tetrahydrobiopterin: A seven years experience. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 Feb 8 [cited 2020 Nov 30];10(1):1–12. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13023-015-0227-8>
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN. Healthcare Improvement Scotland. 2020.
30. Synnot A, Glenton C CSC. How to GRADE the quality of the evidence. *Cochrane Consum Commun*. 2016. p. 1–24.
31. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH<sub>4</sub>) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* [Internet]. 2007 Aug 11 [cited 2014 Aug 30];370(9586):504–



10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693179>
32. Lee P, Treacy EP, Crombez E, Wasserstein M, Waber L, Wolff J, et al. Safety and Efficacy of 22 Weeks of Treatment With Sapropterin Dihydrochloride in Patients With Phenylketonuria. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2008 [cited 2020 Nov 30];146:2851–9. Available from: [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)
33. Longo N, Arnold GL, Pridjian G, Enns GM, Ficicioglu C, Parker S, et al. Long-term safety and efficacy of sapropterin: The PKUDOS registry experience. *Mol Genet Metab*. 2015 Apr 1;114(4):557–63.
34. Lloyd A, Gallop K. Estimation of the costs and quality of life benefits of treatment for phenylketonuria. 2017.
35. Lloyd A, Gallop K. Estimation of the costs and quality of life benefits of treatment for phenylketonuria: Scottish Addendum. 2017.
36. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices - Budget Impact Analysis. *Value Heal* [Internet]. 2007 [cited 2020 Dec 20];10(5):336–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888098/>
37. CONITEC. Relatório de recomendação nº 402. Sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria. 2018

## 13. ANEXO

*ANEXO 1. Estratégia de busca realizada pelo demandante, BioMarin Brasil, em 26 de novembro de 2019.*

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

ANEXO 2. Avaliação da qualidade pela ferramenta SIGN, realizado pelo demandante.

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

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

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

