

RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA PARA O
TRATAMENTO DE PACIENTES COM FENILCETONÚRIA

2021 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do texto

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Odete Amaral da Silva

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Élida Lúcia Carvalho Martins

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

Tatiane Araújo Costa

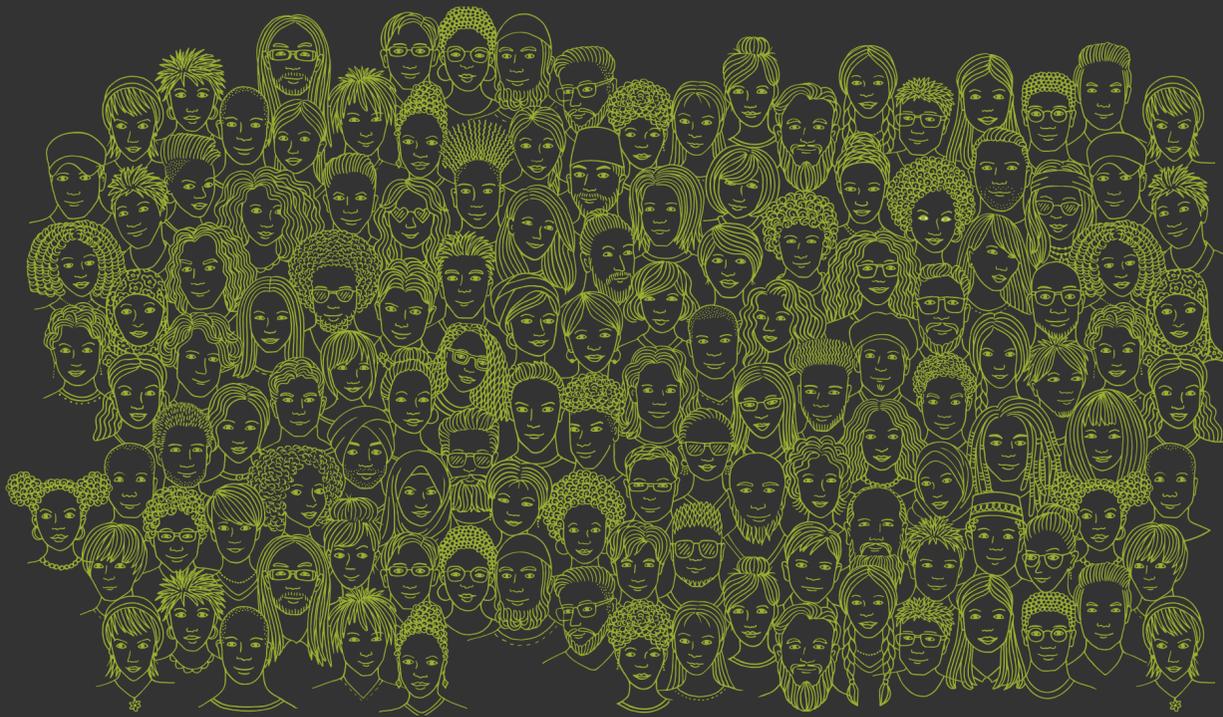
Layout e diagramação

Leo Galvão

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este documento é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

As recomendações da Comissão são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação, exclusão ou alteração da tecnologia analisada.

A recomendação final é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, que decide sobre quais tecnologias em saúde serão disponibilizadas no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

conitec.gov.br

DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM FENILCETONÚRIA

O que é a fenilcetonúria?

A fenilcetonúria (FNC) é uma doença genética que gera um erro na metabolização do aminoácido fenilalanina (FAL) devido à atividade ineficiente (ou mesmo inexistente) da enzima fenilalanina-hidroxilase (FAH), produzida no fígado. Com isso, a fenilalanina acaba se acumulando no sangue. Em altos níveis, esse aminoácido é tóxico para o sistema nervoso e pode gerar problemas no desenvolvimento cognitivo e neuromotor. A fenilcetonúria é considerada uma doença rara, porém, as estimativas de sua ocorrência variam muito. Enquanto na Finlândia, tem-se um caso para 100 mil habitantes e na Tailândia, registra-se menos de um caso para cada 200 mil habitantes; o mesmo não ocorre na Turquia e no Norte da Irlanda, onde se estima que haja um caso entre quatro mil nascidos. De acordo com dados de 2016, haveria no Brasil um caso para cada 30.402 nascidos.

A fenilcetonúria pode causar diferentes graus de alteração dos níveis sanguíneos de fenilalanina, desde um aumento leve até uma concentração mais alta. Dessa forma, os prejuízos potenciais ao desenvolvimento do sistema nervoso – que podem afetar o crescimento do cérebro, a produção de neurotransmissores, bem como o desenvol-

vimento dos neurônios e da comunicação entre eles mostram-se relativamente variáveis.

A longo prazo, verifica-se que os pacientes com FNC tem uma boa evolução clínica quando os níveis de FAL no sangue permanecem estáveis. Todavia, observa-se uma maior frequência de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e transtornos mentais, como também dificuldades no processamento de informações. Afora isso, se a FNC não for diagnosticada e tratada precocemente, é possível chegar a um quadro de deficiência intelectual irreversível.

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2019, a fenilcetonúria é classificada, com base nos níveis de FAL na corrente sanguínea, de três formas: FNC leve (níveis de FAL entre 8mg/dL e 20mg/dL), clássica (níveis de FAL acima de 20 mg/dL) e hiperfenilalaninemia não-fenilcetonúria (níveis de FAL entre 2 e 8 mg/dL).

Como os pacientes de fenilcetonúria são tratados no SUS?

No Brasil, desde 2001, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) realiza o teste do pezinho com todos os recém-nascidos. Esse teste detecta, entre outras enfermidades, a fenilcetonúria, o que permite que os casos sejam identificados precocemente e devidamente encaminhados para atendimento especializado (no Serviço de Referên-

cia em Triagem Neonatal – SRTN). Os casos detectados tardiamente, ou seja, fora da triagem neonatal, também devem ser encaminhados aos centros de referência (mas não necessariamente para o SRTN), para que iniciem o tratamento tão cedo quanto possível.

De acordo com o PCDT já citado, o tratamento da FNC se baseia na restrição alimentar da ingestão de fenilalanina por toda a vida. Todavia, essa substância está presente em muitos alimentos como arroz, carnes, massas, produtos lácteos e industrializados. Por isso, é preciso também utilizar suplementos alimentares de proteínas e minerais, para fornecer ao organismo os nutrientes que não podem ser obtidos na alimentação cotidiana.

Cabe lembrar, porém, que há dificuldade de adesão à terapia alimentar devido à sua rigidez e isso faz com que a quantidade de pacientes que mantêm os níveis controlados de fenilalanina diminua com o passar do tempo. Nesse cenário, o dicloridrato de sapropterina surge como uma alternativa terapêutica para os pacientes responsivos ao medicamento e com algum grau de atividade da enzima fenilalanina-hidroxilase.

Atualmente no SUS, podem fazer uso do dicloridrato de sapropterina as pacientes do sexo feminino que possuam o diagnóstico de FNC (clássica ou leve) ou hiperfenilalaninemia não-FNC, desde que estejam gestantes (independentemente da idade gestacional) ou que estejam planejando

engravidar (nos três meses que antecedem as primeiras tentativas). Além disso, é preciso que tenham sido consideradas responsivas ao medicamento, de acordo com os resultados do teste de responsividade. Este teste pode ser realizado em todas as pacientes, a partir da primeira menstruação e, preferencialmente, quando não estiverem grávidas.

Sendo assim, o que é solicitado pela BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda. (demandante da avaliação da tecnologia) é a ampliação do uso do dicloridrato de sapropterina a todos os pacientes com idade igual ou superior a cinco anos, desde que respondam ao medicamento.

Medicamento analisado: dicloridrato de sapropterina

O mecanismo de atuação do dicloridrato de sapropterina sobre a atividade da FAH ainda não está claro, contudo, essa substância parece ajudar a evitar erros na transmissão da informação genética, contribuindo para o correto funcionamento celular e maior estabilidade da proteína mutante ligada à FNC. Com isso, os níveis de fenilalanina no sangue diminuem e a tolerância a essa substância aumenta.

Dois estudos mostraram que o dicloridrato de sapropterina foi bem sucedido, no curto prazo (6 a 10 semanas), na diminuição da FAL no sangue. Além disso, um estudo que avaliou os efeitos clínicos desse medicamento em pa-

cientes com FNC associada a TDAH verificou a melhora nos sintomas de falta de atenção em comparação com um grupo que apenas fez controle alimentar. Outros estudos que acompanharam pacientes que usaram esse medicamento por até sete anos apontam para a segurança do seu uso. Isso porque, em sua maioria, os efeitos adversos observados foram considerados leves e a tolerância ao consumo de fenilalanina se manteve constante. No entanto, não há estudos que avaliem o uso desse medicamento em pacientes com FNC clássica e tampouco que abordem o seu impacto na qualidade de vida, no estado nutricional e de crescimento e em alterações clínicas significativas no desenvolvimento neuromotor.

No que diz respeito aos aspectos econômicos, o demandante propôs um modelo de análise de custo-utilidade, que mede os gastos de uso do medicamento em relação à sua repercussão sobre a quantidade e à qualidade de vida. Por esse modelo, chegou-se a um valor aproximado de R\$1,1 milhão por ano de vida ganho com qualidade. Essa cifra, todavia, pode estar subestimada.

Quanto ao impacto orçamentário, de acordo com o cenário de base proposto pelo demandante, estimou-se que ele seria de cerca de R\$ 28,4 milhões de reais no primeiro ano, chegando a R\$ 242 milhões de reais ao longo de 5 anos. Contudo, quando são levados em consideração outros cenários, o que se observa é que esse impacto ao

longo de cinco anos pode variar entre R\$ 139 milhões e R\$ 321 milhões de reais, aproximadamente.

Perspectiva do paciente

A chamada pública para participar da Perspectiva do Paciente no tema em questão ficou aberta no período de 09/10/2020 a 26/10/2020. Quatro pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos.

Durante a apreciação inicial do tema, ocorrida na 95ª Reunião da Conitec, a representante titular indicada relatou que é voluntária em uma associação de mães, cujos filhos têm algum tipo de síndrome metabólica. A organização já desenvolveu diversas parcerias com instituições públicas e privadas, dentre elas a empresa demandante. Mãe de uma adolescente de 13 anos, ela conta que a filha foi diagnosticada com fenilcetonúria com 21 dias de nascida, quando foi submetida ao terceiro exame confirmatório. Em razão dos níveis de fenilalanina no sangue à época, teria sido entendido que se tratava da forma clássica dessa condição de saúde. A partir disso, iniciou-se o tratamento, que consistia basicamente em uma dieta na qual os alimentos, ricos em proteína, especialmente aqueles de origem animal, eram proibidos e substituídos por uma fórmula metabólica sem FAL. Devi-

do a essa restrição, a representante conta que não pôde amamentar.

A participante coloca que, apesar das diversas intercorrências durante a infância, sempre foi possível manter as taxas de FAL em níveis seguros para o sistema nervoso da paciente, o que contribuiu para que o seu caso fosse tomado como referência pelos médicos que a atendiam. A representante traz que a sua filha aceitava muito bem a dieta e consumia a fórmula metabólica de maneira adequada. De modo geral, mostrava-se uma criança alegre e dinâmica, no entanto, um tanto “destemida” (sic), o que lhe rendia alguns hematomas e acidentes domésticos. Até o momento, a família não associava esses acontecimentos a comportamentos relacionados à fenilcetonúria.

Contudo, com o passar dos anos, a família passou a notar algumas dificuldades que não eram percebidas na irmã mais velha da paciente. Um exemplo disso seria o fato de que, mesmo com as taxas controladas, a paciente passou a ter algumas dificuldades na escola, principalmente em matemática, apesar de fazer cursos extracurriculares voltados para a matéria desde os 4 anos de idade. Ela também apresentava variações de humor importantes e esquecia coisas com muita facilidade, bem como apresentava dificuldades de concentração. De acordo com a mãe, foi observada ainda uma irritação cutânea de difícil controle, além de choro fácil. Ainda assim, não parecia ha-

ver uma justificativa para tais ocorrências já que os níveis de FAL permaneciam controlados.

Aos 10 anos, ela fez um teste para o medicamento em avaliação e seu organismo mostrou-se bastante responsivo, com reação considerada exitosa. Ela teria feito o teste completo, por 28 dias, e já na primeira semana teria respondido muito bem ao medicamento. Porém, chamou a atenção da mãe o fato de os valores dessas taxas nunca serem iguais e, em alguns casos, com diferenças quantitativas importantes entre eles, apesar de sempre estarem nos limites de segurança. A representante, então, indagou a equipe médica sobre a possibilidade de ocorrerem picos que poderiam, inclusive, ultrapassar os níveis seguros. Segundo ela, a resposta obtida foi afirmativa, ou seja, isso poderia acontecer com os pacientes.

A ocorrência desses picos a médio e longo prazo, conforme a equipe médica, poderia trazer um comprometimento para o funcionamento cerebral da criança. Diante daquela situação e ao perceber que sua filha possuía alterações e dificuldades que lhe pareciam escapar do “normal”, a representante buscou um neurologista pediátrico, que fez uma avaliação neuropsicológica completa na qual se chegou aos diagnósticos de TDAH e de transtorno de ansiedade. Com isso, a dúvida passou a ser se esses transtornos estavam relacionados à fenilcetonúria ou se ela os teria independentemente dessa condição clínica.

Como ela foi responsiva ao medicamento, ele foi prescrito e a paciente passou a fazer uso dele, apresentando melhoras significativas. Quando a filha conseguiu dar um laço no cadarço do tênis ela relata ter tido um exemplo de progresso na melhora da atenção e das habilidades motoras. O humor também mudou, tornando-se mais estável, e isso repercutiu no comportamento, que ficou mais tranquilo, trazendo progressos também no desempenho escolar “Era como se agora ela tivesse tendo o desenvolvimento de todas as suas potencialidades”, disse. Tais situações se comprovam, segundo a mãe, também no momento atual, em que a paciente precisou interromper a medicação porque desenvolveu uma hepatite medicamentosa. Sem o medicamento, estudar tem sido um grande desafio, uma vez que a paciente não tem conseguido manter o rendimento escolar no formato remoto imposto pela pandemia de Covid-19.

A participante ressalta outro efeito positivo registrado nos últimos anos: o aumento da tolerância à proteína natural. Com o uso do medicamento, a criança pôde comer mais proteína natural e isso foi muito significativo, no sentido de que deu à paciente mais liberdade na sua rotina alimentar. A representante afirma ainda que é unânime entre os pacientes o relato de que estão sempre com uma sensação de fome e que poder comer um pouco mais (o que é viabilizado pela introdução de uma maior variedade

alimentícia na dieta) amenizaria essa sensação. Especialmente no Brasil, onde o acesso aos alimentos hipoproteicos ainda é extremamente limitado.

Ela relata que a filha sonhava com a possibilidade de consumir algo na cantina da escola que não fosse a salada de frutas. Com o uso do dicloridrato de sapropterina, ela pôde consumir açaí que, embora de origem vegetal, é muito rico em proteínas e por esse motivo não fazia parte da sua alimentação. Ela pôde também desfrutar de alguns momentos de lazer, como sair para passear e consumir batata frita em um restaurante *fast-food*. A representante ressalta que, embora isso possa parecer corriqueiro para a maior parte das pessoas, essa abertura na alimentação foi muito importante para sua filha, pois essas experiências deram a ela o sentimento de inclusão e pertencimento social, cuja busca era motivo de angústia constante em seu cotidiano.

A participante aponta que pode ser muito comum na vida de pessoas com fenilcetonúria a experiência de se sentir deslocamento e mesmo de exclusão. Ela conta que a filha passou toda a infância sendo evitada em espaços importantes para a socialização infantil, como festas de aniversário e reuniões ou passeios à casa de colegas, devido às restrições alimentares. As dificuldades acabaram por provocar intenso sofrimento mental, e até ideação suicida.

A representante também reforça uma outra benesse ligada ao uso do medicamento: o aumento da tolerância à proteína natural corresponde uma necessidade muito menor da fórmula metabólica que substitui a ingesta proteica diária necessária. Tal fórmula, de acordo com a participante, não é fácil de ser utilizada, o que se pode apreender nos aspectos concretos do seu uso abordados, tais como o fato de que a fórmula teria sabor e aroma bastante desagradáveis (similar ao de “peixe podre”, segundo ela) e teria que ser utilizada quatro vezes ao dia, que seriam momentos tensos no cotidiano. Ela frisa que, para pessoas não habituadas, o consumo da fórmula seria absolutamente intolerável e para sua filha só é suportável porque foi praticamente o primeiro alimento que ela conheceu além do leite materno, que precisou ser suspenso. Ela destaca ainda que tais fórmulas são fornecidas pelo SUS, então, de alguma forma, a diminuição da necessidade de consumo poderia vir a gerar uma economia de recursos financeiros para os cofres públicos.

A participante mencionou ainda o exemplo da experiência vivida pela representante suplente também inscrita nessa chamada pública. O filho dela, de 11 anos, foi diagnosticado com a forma leve da fenilcetonúria e fez uso do dicloridrato de sapropterina já aos 2 anos de idade. Tal assistência o poupou dos desafios que se colocaram (e ainda se colocam) para sua filha como a dificuldade de

aprendizagem, a necessidade do uso de fórmula e de uma dieta bastante restritiva. Na sua visão, o medicamento deu a ele todas as possibilidades de viver com plenitude a infância e o início da adolescência.

Ela pontua ainda que há muitos pacientes com a forma leve da doença e que estes são sempre muito responsivos ao medicamento em avaliação. O uso desse medicamento dá a eles, e também à sua filha (ainda que ela tenha a modalidade clássica da enfermidade), uma maior qualidade de vida. Para aquele que têm a forma clássica, o medicamento possibilita não só um benefício significativo à qualidade de vida, mas mesmo um aumento da vontade de viver, acredita. Inclusive, ela diz que os pacientes responsivos a esse medicamento têm uma qualidade de vida muito maior do que aqueles cujo organismo não responde (ou responde pouco) a essa medicação.

Como mãe, ela diz ter muita esperança de que o medicamento seja incorporado e ofertado a todos os pacientes responsivos, independentemente de sexo ou qualquer outro condicionante.

Um membro do Plenário a questionou sobre em que medida o dicloridrato de sapropterina impactaria na liberdade de escolha alimentar por parte da paciente, pedindo para que ela comparasse em relação também ao período anterior ao uso da tecnologia. Por dizer respeito a uma escala de 0 a 10, a representante respondeu “11”. Ele, então,

pergunta se a criança fica totalmente livre de dieta com o medicamento e ela diz que não. A representante reforça que, no caso de sua filha, isso não seria possível por ela ter a forma clássica, mas que isso é viável em se tratando da forma leve. Contudo, ela informa que o uso do medicamento pode aumentar praticamente a metade da quantidade de proteína animal que sua filha poderia ingerir em um dia e que isso é um grande ganho.

Outro membro questionou ainda se isso representaria uma diminuição proporcional (ou seja, pela metade) do uso da fórmula metabólica e a representante responde afirmativamente. A representante destaca novamente que quanto mais proteína natural a paciente pode ingerir, menor é a necessidade de uso da fórmula metabólica. Questiona-se ainda sobre os efeitos adversos – mais especificamente a hepatite medicamentosa relatada –, e se estes estavam relacionados ao uso da sapropterina, visto que na bula não há informações sobre isso. É perguntado ainda se o médico responsável teria feito essa relação, se foram suspensos os outros medicamentos e que outros medicamentos seriam esses.

A representante coloca que não foi feita essa correlação e que, no caso de sua filha, por se tratar de uma doença que atinge diretamente o fígado, a paciente apresentava intolerância a várias medicações (p. ex. antibióticos). Sendo assim, ela reforça que esse efeito adverso não diz

respeito especificamente ao dicloridrato de sapropterina, mas seria passível de ocorrer com qualquer outro medicamento, caso as dosagens fossem superiores ao que ela é capaz de suportar. Ela reitera que esse dado é algo particular da paciente em questão e não pode ser generalizado a outras pessoas com fenilcetonúria.

Por fim, vale dizer que o elaborador do relatório técnico traz que o depoimento da paciente é bastante convergente com a discussão existente na literatura científica, sobretudo no que concerne às alterações causadas pelo TDAH. Segundo ele, elas estariam ligadas à gravidade da doença na idade adulta e sua melhora não estaria ligada diretamente ao uso de dicloridrato de sapropterina. Isso ainda é alvo de discussão entre os pesquisadores porque, como também dito pela representante, os quadros leves de fenilcetonúria não apresentam esses sinais de TDAH. Sendo assim, ao que parece, a eficácia do medicamento estaria restrita à diminuição dos níveis de fenilalanina, que repercutiriam positivamente na tolerância. Quanto às alterações cognitivas, além de não haver estudos que investiguem esse aspecto diretamente, parece que a doença de fato atinge o sistema nervoso central, de maneira que tais manifestações do TDAH não estariam ligadas à neurotoxicidade da FAL – muito embora este aspecto seja de suma importância, mas mais especificamente nas fases iniciais. Na visão do elaborador, essa hipótese teria se refletido na fala

da representante, que afirma que os níveis de FAL de sua filha sempre estiveram dentro das margens de segurança preconizadas e que, mesmo assim, ela teria apresentado as alterações ligadas ao TDAH. O elaborador reforça ainda que, no caso de pacientes fenilcetonúricos clássicos, as restrições de dieta não são retiradas de todo, visto que a tolerância à FAL não se reduz ao ponto de possibilitar uma dieta livre, de forma que, novamente, os achados científicos são corroborados pelo relato da representante.

Chegou-se à conclusão de que há necessidade de mais informações sobre como o medicamento impacta na qualidade de vida dos pacientes, em especial daqueles com a forma clássica da doença, que continuariam a ter que lidar com alguma restrição alimentar, ainda que em menor grau. As evidências também apontaram para uma diminuição da adesão ao tratamento ao longo do tempo e não mostraram resultados consistentes em relação à diminuição das manifestações do TDAH. Sendo assim, no retorno da consulta pública, espera-se a obtenção de dados mais objetivos e de ordem prática do uso do medicamento em questão na qualidade de vida dos pacientes.

O vídeo da 95ª Reunião pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS do dicloridrato de sapropterina para o trata-

mento de fenilcetonúria. Esse tema foi discutido durante a 95ª Reunião ordinária da Comissão, realizada nos dias 3 e 4 de março de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou alguns fatores, por exemplo, o fato de que as evidências deixam dúvidas quanto ao benefício na efetiva melhora na qualidade de vida e em aspectos neuropsicológicos. Além disso, em relação ao modelo econômico apresentado pelo demandante, há quantidade considerável de incertezas nos parâmetros utilizados. Foi solicitado para a próxima reunião um especialista no assunto para melhor entendimento dos benefícios da tecnologia.

O assunto está disponível na consulta pública nº 22, durante 20 dias, no período de 22/03/2021 a 12/04/2021, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Para participar com experiências ou opiniões, ou com contribuições técnico-científicas clique [aqui](#).

Clique [aqui](#) para ler o relatório técnico de recomendação da Conitec.