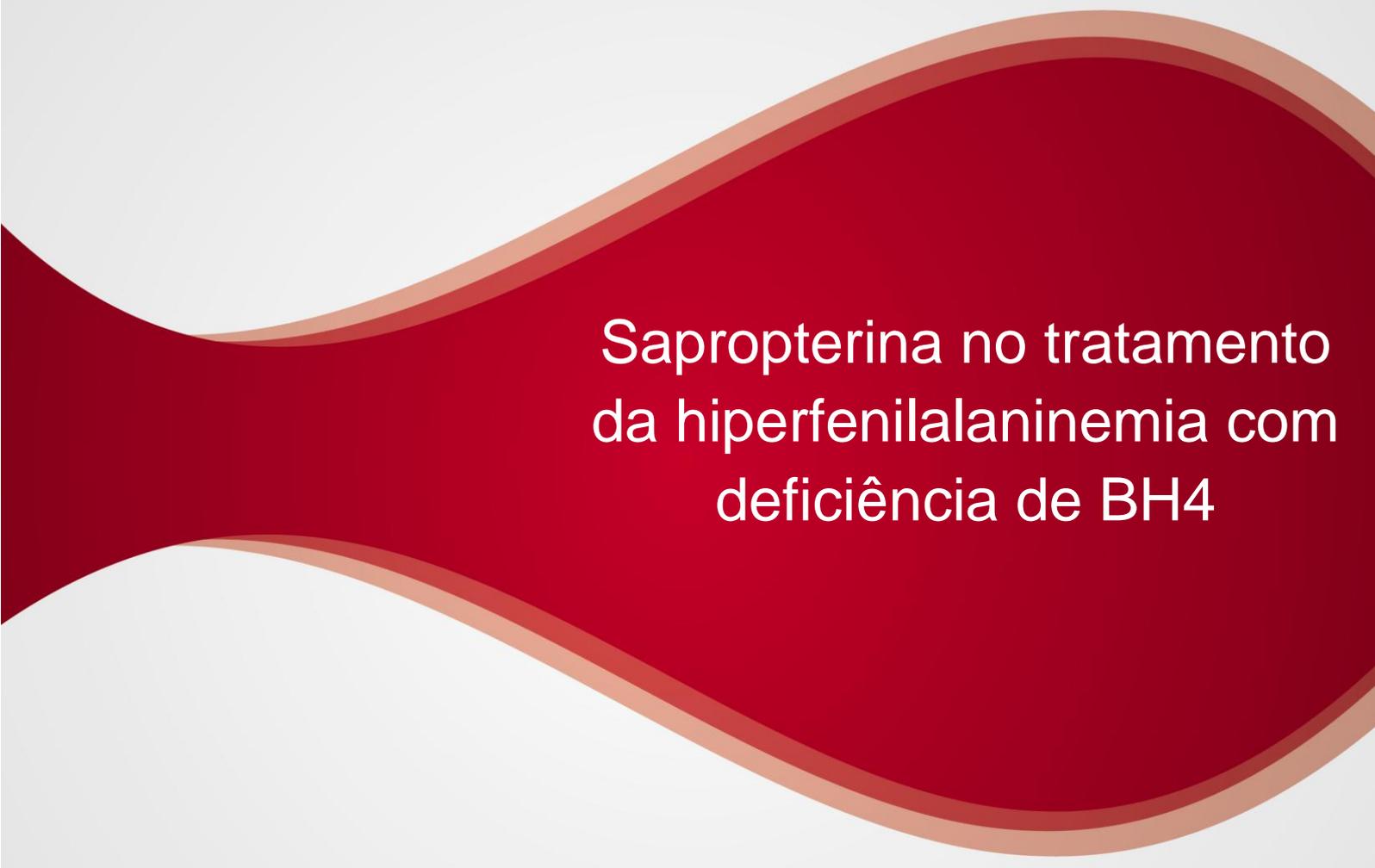


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Sapropterina no tratamento da hiperfenilalaninemia com deficiência de BH4

Agosto de 2013

2013 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 da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

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

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

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

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

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

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

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

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

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	A DOENÇA	1
1.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	1
1.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	3
2.	A TECNOLOGIA	5
3.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	6
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	13
5.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	13
6.	CONSULTA PÚBLICA.....	14
7.	DELIBERAÇÃO FINAL	14
8.	DECISÃO	15
9.	REFERÊNCIAS	15

1. A DOENÇAⁱ

1.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Fenilcetonúria (FNC) é uma doença genética, autossômica recessiva, causada por mutações no gene localizado no cromossomo 12q22-q24, o qual codifica a enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (FAH). Sua ausência ou deficiência impede a conversão hepática de fenilalanina (FAL), um dos aminoácidos essenciais e mais comuns do organismo, em tirosina, causando acúmulo de FAL no sangue e em outros tecidos¹⁻⁷. O aumento de fenilalanina no sangue em 98% dos casos é devido a mutações na codificação genética para a enzima fenilalanina-hidroxilase, enquanto 2% são devidos a defeitos no metabolismo da tetra-hidrobiopterina (BH4), que é um cofator essencial para a atividade da fenilalanina-hidroxilase^{5,7}.

A prevalência global média estimada é de 1:10.000 recém-nascidos⁸. A incidência varia entre as diferentes nações do mundo e os diferentes grupos étnicos. As maiores taxas são encontradas na Irlanda (1:4.500) e na Turquia (1:2.600), e as menores, na Finlândia, no Japão e na Tailândia (1:200.000, 1:143.000 e 1:212.000, respectivamente)^{9,10}.

Em 2001, Carvalho¹¹, em levantamento feito no Brasil por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), encontrou uma prevalência de FNC de 1:15.839. Em 2002, a prevalência foi de 1:24.780 (18 estados brasileiros)¹². Níveis variados e crescentes de FAL podem ocorrer, sendo o excesso neurotóxico, levando a defeitos no desenvolvimento neuromotor e neurocognitivo¹⁻⁷. O retardo mental é irreversível se não diagnosticado e tratado em idade precoce⁷.

FNC é o mais frequente erro inato do metabolismo dos aminoácidos¹³. O alto nível sanguíneo leva à excreção urinária aumentada de FAL e de seus metabólitos, as fenilcetonas¹⁴, fenilacetato e fenilactato¹. Aproximadamente 75% do catabolismo da FAL da dieta é realizado via FAH, que catalisa sua conversão em tirosina. Na FNC, os níveis de FAL estão aumentados enquanto os de tirosina são praticamente normais ou baixos. O cofator enzimático tetra-hidrobiopterina (BH4) é necessário para a atividade da FAH e defeitos no seu metabolismo são responsáveis por aproximadamente 2% dos casos de hiperfenilalaninemia (HFA), definida pelo valor sanguíneo de FAL > 2 mg/dl^{1,4}.

Os indivíduos com deficiência de FAH apresentam níveis plasmáticos de FAL persistentemente > 2 mg/dl (120 mmol/l) sem tratamento⁹. Muitas vezes, níveis < 10 mg/dl

ⁱ Esta seção foi retirada e adaptada do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da Fenilcetonúria (http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_fenilcetonuria.pdf).

podem significar HFA transitória, por imaturidade hepática ou enzimática. Nas formas transitórias, os pacientes não necessitam de dieta isenta de FAL porque os níveis tendem a diminuir nos primeiros meses de vida, nunca se elevam > 10 mg/dl e os pacientes têm desenvolvimento psicomotor normal².

A principal característica da doença não tratada é retardo mental, com piora durante a fase de desenvolvimento do cérebro e que se estabilizaria com a maturação completa deste órgão. O quociente de inteligência (QI) mede a extensão deste retardo e varia de leve a gravemente prejudicado¹. A HFA não tratada resulta em progressivo retardo mental, com QI < 50. A piora está relacionada aos níveis sanguíneos de FAL⁶.

O mecanismo fisiológico responsável pelo retardo mental na HFA não está ainda bem entendido, mas a FAL por si só parece ser o agente tóxico maior^{3,14}. O excesso de FAL interferiria no crescimento cerebral, no processo de mielinização, na síntese dos neurotransmissores e no desenvolvimento sináptico e dendrítico^{1,3}. O excesso de FAL inibe competitivamente o transporte e a captação neuronal de outros aminoácidos cerebrais através da barreira hematoencefálica, causando diminuição da concentração cerebral intracelular de tirosina e de 5-hidroxitriptofano, limitando a produção de serotonina e das catecolaminas dopamina, noradrenalina e adrenalina, além da melatonina³.

Com o passar do tempo, a criança pode apresentar problemas de postura para sentar, anormalidade da marcha, hiperatividade e distúrbios comportamentais¹. A fala e o desenvolvimento intelectual vão se tornando bastante afetados³. Pode haver também comprometimento emocional, como depressão, e complicações neurológicas, como tremores, espasticidade, ataxia e epilepsia que iniciam na infância e progridem na adolescência⁶. A presença de ácido fenilacético no suor e urina pode gerar odor característico.

Caso a doença seja diagnosticada logo após o nascimento e o paciente for mantido em dieta restrita em FAL, os sintomas podem ser prevenidos e a criança pode ter desenvolvimento e expectativa de vidas normais^{3,7}. Nesse sentido, o rastreamento no Brasil é realizado pelo “teste do pezinho”, cuja necessidade consta no Estatuto da Criança e do Adolescente, e está regulamentado pela portaria que estabeleceu o Programa Nacional de Triagem Neonatal para diagnóstico precoce de fenilcetonúria¹⁴.

O rastreamento neonatal é o modo mais eficaz de diagnosticar FNC. A coleta de sangue deve ser feita a partir de 48 horas até o 5º dia do nascimento após exposição à dieta proteica. Recém-nascidos com níveis elevados devem ser encaminhados para avaliação diagnóstica, conforme recomenda o Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da

Saúde¹⁴. O teste se tornou rotina devido ao excelente prognóstico para crianças com deficiência de FAH tratadas precocemente pelo alto risco de dano cerebral grave e irreversível para as não tratadas⁹.

O acompanhamento de meninas com FNC ou com HFA não FNC⁹ merece atenção especial em caso de gravidez. A dieta isenta de FAL deve ser orientada antes e durante toda a gestação com o objetivo de evitar a embriopatia por FAL ou síndrome da FNC materna, visto que pode ocasionar malformações cardíacas, microcefalia, anomalias vertebrais, estrabismo e retardo mental mesmo que o feto não tenha FNC^{1,2}.

Crianças com níveis > 10 mg/dl (600 mmol/l) devem começar com dieta logo que possível, idealmente com 7 a 10 dias de vida^{14,15}. Níveis entre 8 e 10 mg/dl (480 – 600 mmol/l) persistentes (pelo menos em 3 dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal) também indicam tratamento¹⁴.

1.2. Tratamento recomendado

No **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para Fenilcetonúria**¹⁶ foram incluídos os pacientes com níveis de FAL \geq 10mg/dl (600 μ mol/l) em dieta normal^{1,14} e todos os que apresentarem níveis de FAL entre 8 e 10 mg/dl persistentes (pelo menos em 3 dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal)¹⁰. Foram excluídos desse protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem as seguintes condições:

- aumento de FAL secundário a tirosinemia: caracterizado pelo aumento concomitante de FAL e tirosina;
- hiperfenilalaninemia transitória: caracterizada pela normalização espontânea dos níveis de FAL durante os 6 primeiros meses de vida;
- **hiperfenilalaninemia por defeito de BH4**: 2% dos casos, sendo o diagnóstico diferencial realizado pela dosagem de biopterina ou neopterina no sangue, na urina ou no líquido¹.

Dieta restrita em FAL é eficaz em reduzir os níveis sanguíneos de FAL e melhorar o QI e o prognóstico neuropsicológico dos pacientes com HFA¹⁷. O tratamento deve ser iniciado tão cedo quanto possível, idealmente até o 10º dia de vida. O aleitamento materno deve ser encorajado e associado ao uso de fórmula isenta de FAL. Os níveis de FAL devem ser diminuídos rapidamente^{1,3,5,14,17}.

Além da dieta, o tratamento clínico recomendado pelo PCDT do Ministério da Saúde para o controle metabólico dos pacientes é a utilização de fórmulas alimentares especiais, isto

é, misturas de aminoácidos essenciais sintéticos isentas de FAL e acrescidas de vitaminas e sais minerais ou com taxas muito baixas de FAL. Geralmente são misturas de aminoácidos ou hidrolisados de proteínas que suprem as necessidades para crescimento e desenvolvimento normais^{1,5,8,18,19}, evitando níveis neurotóxicos de FAL, mas ao mesmo tempo oferecendo-o em quantidades mínimas necessárias. Estas quantidades podem vir das fórmulas industrializadas ou do próprio leite materno, que possui menor teor de FAL do que as fórmulas e maiores benefícios imunológicos e psicológicos^{2,13,15,18,20,21}.

As fórmulas são medicamentos que devem conter as quantidades recomendadas de vitaminas e sais minerais adequadas à faixa etária do paciente, ou seja, devem seguir as recomendações da Resolução RDC nº269, de 22/11/2005, da ANVISA, para pessoas normais. A fórmula isenta de fenilalanina é recomendada para todos os pacientes em todas as idades, sendo que a quantidade e qualidade (tipo de fórmula) variam conforme a idade e peso.

O tratamento é sempre acompanhado de monitoramento rigoroso dos níveis séricos da FAL^{1,14,15,18,20,23,24}. Recomenda-se que a monitorização dos níveis séricos de FAL seja feita a cada 15 dias nos pacientes fenilcetonúricos de até 1 ano de idade e nas mulheres grávidas e mensalmente nos demais ao longo da vida. O tratamento dietético restritivo é bem sucedido, requerendo adesão contínua dos pacientes e de suas famílias^{15,17,25}. Os maiores benefícios do manejo dietético ocorrem no recém-nascido e na criança, mas, conforme comentado anteriormente, o controle por toda a vida dos níveis da FAL sérica é recomendado para prevenir manifestações neurológicas, comportamentais e cutâneas na vida adulta^{15,26,27}.

Quanto à população de adultos nascidos antes dos testes de rastreamento, portadores de incapacidades intelectuais, problemas de comportamento e dependentes, há estudo que sugere que a dieta restrita em FAL melhora o comportamento, o que, conseqüentemente, propicia melhor qualidade de vida aos pacientes e a seus cuidadores²⁸. Outros estudos sugerem que diagnosticar adultos com retardo mental portadores de FNC é importante, já que o tratamento dietético específico é benéfico mesmo numa fase tardia^{22,29}. Os efeitos deletérios do excesso de FAL sobre o sistema nervoso central ocorridos nos primeiros anos de vida são irreversíveis, no entanto, certos efeitos tóxicos sobre distúrbios comportamentais parecem ser reversíveis, como a melhora da agitação e da agressividade³⁰.

O tratamento dietético restritivo em alimentos que contenham FAL deve ser mantido por toda a vida^{1,2,6,12,14,15,31,32}. Desta maneira, a adesão à dieta é um dos fatores mais críticos a serem abordados pelas equipes multidisciplinares e gestores de saúde pública que lidam com esta doença¹⁵. É consenso que a maior adesão ao tratamento e a manutenção da dieta por

toda a vida promovem melhor resultado em longo prazo no que diz respeito ao crescimento, desenvolvimento, comportamento e cognição dos portadores de fenilcetonúria^{15,21}.

2. A TECNOLOGIA

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Sapropterina

Nome comercial: Kuvan®

Fabricante: BioMarin Pharmaceutical Inc.

Sapropterina é uma forma sintética oral de BH4 (*BH4 supplementation sapropterin dihydrochloride*)³³. Há relatos de casos de pessoas com FCN que apresentaram boa resposta após o uso de doses farmacológicas de BH4, com redução dos níveis de FAL. Todos tinham mutação no gene FAH. **Pessoas com resposta ao BH4 são identificadas inicialmente por um teste com teste de tolerância a BH4.** Resposta positiva é considerada como uma redução de 30% ou mais na concentração de FAL, 24 horas após a administração de BH4. A variação na intensidade da resposta é independente da gravidade da FCN, da dose de BH4 empregada no teste de tolerância, duração do teste e genótipo. Pessoas com mesmo genótipo mostram respostas diferentes. Há poucos resultados de uso de longa duração de BH4 que mostram que **pode haver relaxamento da restrição dietética sem efeitos adversos.** A maioria dos indivíduos dos estudos apresentava doença moderada ou leve. Alguns autores referem efeitos benéficos em poucos pacientes com FNC grave clássica. Sapropterina, aumentando a atividade residual de FAH, poderia aumentar a tolerância à FAL e permitir dieta menos restritiva³³.

Indicação aprovada na ANVISA:

Tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em pacientes adultos e pediátricos, com idade igual ou superior a 4 anos, com fenilcetonúria (FNC) que mostraram resposta a este tratamento. Tratamento da HFA em doentes adultos e pediátricos com deficiência em tetrahydrobiopterina (BH4) que mostraram resposta a este tratamento³⁴.

Apresentação: comprimidos de 100mg.

Efeitos adversos: Os mais frequentes são cefaleia, rinorreia, dor faringolaríngea, congestão nasal, tosse, diarreia, vômitos, dor abdominal, hipofenilalaninemia.

Preço:

Apresentação	Preço Fábrica 18% ICMS ³⁵	PMVG ³⁵
Sapropterina 100mg x 30	1.661,10	1.297,82
Sapropterina 100mg x 120	6.644,40	5.191,27
Sapropterina 100mg x 240	13.288,79	10.382,53

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar a melhor evidência científica disponível sobre o tema. Para isso, foi considerada a estratégia de busca descrita na Tabela 4, tendo como principal critério de inclusão o tipo de estudo considerado a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento, isto é, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I/II, estudos sem grupo comparador, relatos ou séries de casos, e estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol. Não houve restrições com relação à data de publicação.

Tabela 4. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>The Cochrane Library</i>	<i>Sapropterin</i>	7	5	3
<i>MEDLINE via Pubmed</i>	<i>("5,6,7,8- tetrahydrobiopterin"[Supplementary Concept] OR "5,6,7,8- tetrahydrobiopterin"[All Fields] OR "sapropterin"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]</i>	26	3	2

A busca realizada na *The Cochrane Library* seguindo a estratégia descrita na Tabela 4 obteve como resultado 7 referências (das quais, 1 revisão sistemática, 1 avaliação de incorporação de tecnologia, 1 estudo em forma de resumo) . A partir da leitura dos títulos e resumos, foram excluídos o estudo de incorporação de tecnologia e o resumo, sendo selecionadas 5 referências. Foram utilizados 3 artigos para a análise, pois 2 estudos são as mesmas referências analisadas na busca do MEDLINE (Levy 2007³⁶ e Trefz 2009³⁷). A busca realizada na *MEDLINE (via Pubmed)* seguindo a estratégia descrita na Tabela 4 obteve como resultado 26 referências. A partir da leitura dos títulos e textos completos, foram excluídos 23 estudos, por tratar-se de outras doenças, metodologia diagnóstica ou farmacocinética. Foram selecionados 3 estudos e, posteriormente, excluído 1 por já ter sido analisado na seleção da *The Cochrane Library* (Lee 2008³⁹).

Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12.³³

Os autores tiveram como objetivos avaliar a efetividade e segurança da sapropterina em reduzir os níveis de fenilalanina (FAL) no sangue de pessoas com fenilcetonúria (FCN). Foram analisados estudos clínicos randomizados, publicados ou não, envolvendo adultos e crianças com FCN, devido à deficiência de FAH com resposta à sapropterina. Excluídos pacientes com defeito primário no *tetrahidrobiopterina* (BH4). As intervenções avaliadas foram suplementação oral de sapropterina (qualquer dose, frequência ou duração) comparada a nenhuma suplementação ou placebo. A intervenção poderia ser combinada ou não à restrição dietética de fenilalanina. *Desfechos primários*: alteração na concentração de fenilalanina no sangue. *Desfechos secundários*: eventos adversos associados à sapropterina, medidas: de qualidade de vida, de inteligência (testes validados), do estado nutricional e crescimento, alteração na tolerância proteica (FAL) medida por quantidade padrão de proteína ou FAL e medida do nível sanguíneo de FAL. Aumento de tolerância definido como falta de aumento no nível sanguíneo após ingestão de proteína ou FAL. Dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo cego controlados por placebo foram analisados (50,51). Um com 6 semanas e o outro com 10 semanas de duração. Ambos tinham duas partes, consistindo de um período de *run in*, em que cada participante recebia sapropterina na dose de 10mg/k/dia (Levy) e 20 mg/kg/dia (Trefz) O estudo de Levy incluiu pacientes que apresentaram redução de 30% ou mais nos níveis de FAL sanguínea. No estudo de Trefz, os participantes que apresentaram redução de 30% e tiveram FAL menor ou igual a 300 µmol/L foram incluídos na parte 2.

Levy rastreou os participantes 6 semanas antes do ensaio clínico e randomizou 89 pacientes respondedores, para sapropterina na parte 2. Trefz rastreou 90 indivíduos e randomizou 46 (sensíveis) para sapropterina ou controle na razão de 3:1. As intervenções foram sapropterina e controle (placebo) na segunda parte de ambos os estudos. Trefz empregou suplementação de fenilalanina em intervalos de duas semanas, iniciando na 3ª semana até o final do estudo. Como desfechos, Levy definiu mudança na concentração sanguínea de FAL e Trefz relatou mudança na concentração de FAL sanguínea e tolerância a FAL. Levy incluiu adultos e crianças acima de 8 anos com FCN devido à deficiência de FAH. Os participantes tinham também FAL sanguínea maior que 450 µmol/L. Os participantes tinham relaxado ou abandonado a dieta restrita em FAL. Trefz incluiu crianças entre 8 e 12 anos, com tolerância à FAL menor que 1000mg/dia, FAL sanguínea menor que 480 µmol/L e com descrição de manutenção da dieta restrita à FAL.

Resultados

Na revisão original, 2 estudos foram descritos. Embora 4 potenciais estudos tenham sido encontrados nesta revisão, eles estavam ainda em andamento e não foram incluídos. Os autores da revisão referem pouca chance de viés decorrentes de ocultação da alocação das intervenções e *maskamento*.

Embora o estudo de Levy tenha realizado medidas de alterações na concentração de FAL nas semanas (0, 1, 2, 4 e 6), somente os dados da 6ª semana foram apresentados. No estudo de Trefz, os dados (medidas semanais por 3 semanas) não foram analisados pois somente detalhes do grupo sapropterina foram disponibilizados. Ambos os estudos referiram médias do estado nutricional, mas não os publicaram.

Em ambos os estudos, há alto potencial de viés na descrição dos resultados. Os dados dos estudos não foram agrupados (períodos diferentes de análise). Trefz (medidas semanais por 3 semanas) não demonstrou redução estatisticamente significativa na concentração de FAL a partir da entrada no estudo, no grupo sapropterina comparado a placebo. A diferença média (DM) foi de - 51,9 µmol/L (IC 95% - 197,27 - 93,47). Levy reportou somente a medida de 6 semanas, indicando redução significativa na concentração de FAL a partir da entrada no estudo, comparada ao placebo. DM - 238.8 µ mol/L (IC 95 % - 343,09 - - 134,51). Ambos os estudos relataram redução absoluta na concentração de FAL ao final dos estudos, entre os grupos. A DM de FAL ao final da 3ª semana foi de - 135.20 µmol/L (IC95% -187,92 - -82,48) no estudo de Trefz e DM de - 245 µmol/L (IC 95% - 349,47 - - 140,53) na 6ª semana (Levy).

Diferença na tolerância à proteína (FAL): No estudo de Trefz foi identificado aumento de tolerância no grupo sapropterina. A DM para suplementação total de FAL tolerada entre os grupos foi de 18 mg/k/dia (IC 95% 12,28 – 23,72). O total de ingestão de FAL no grupo sapropterina variou de 0,5 mg/k/dia (DM) (IC 95% 5,67 – 4,67) na entrada do estudo para 20,30 mg/k/dia (IC 95% 9,29 – 31,31) ao final das 10 semanas. A DM entre os grupos para a mudança na tolerância à FAL foi de 17,7 mg/k/dia (IC 95% 8,88 – 26,52).

Os resultados indicam benefícios do uso de sapropterina em pessoas com FCN devida à deficiência de FAH, respondedores à sapropterina. Houve redução na concentração sanguínea de FAL com ou sem restrição dietética e aumento de tolerância à FAL. No entanto, no estudo de Trefz, a redução de FAL não foi significativa. **No período avaliado não foram relatados eventos adversos sérios. Não foram apresentados dados do efeito do tratamento no estado nutricional, inteligência ou performance neuropsicométrica ou qualidade de vida.**

Comentários

Somente dois estudos foram incluídos, ambos financiados por *Biomarin Pharmaceuticals Inc.* Houve adequada descrição do método de randomização e ocultação da alocação. Em relação ao mascaramento das intervenções, foram adequadamente descritas. Não há possibilidade de extrapolação dos resultados para longa duração do tratamento. Não foi possível verificar o **gradiente de respostas em indivíduos com diferentes níveis de gravidade** da doença, por falta de dados.

***Donald G. Musson, William G. Kramer, Erik D. Foehr, Frederick A. Bieberdorf,; Carl S. Hornfeldt, ; Sun Sook Kim and Alex Dorenbaum. Relative Bioavailability of Sapropterin From Intact and Dissolved Sapropterin Dihydrochloride Tablets and the Effects of Food: A Randomized, Open-Label, Crossover Study in Healthy Adults.*³⁸**

Estudo delineado para comparar biodisponibilidade oral de sapropterina quando administrada em forma intacta e em forma solúvel. Avaliou também os efeitos da alimentação na biodisponibilidade de sapropterina quando administrada em forma intacta. Ensaio clínico randomizado, *open label*, com 3 tratamentos, 6 sequências e 3 períodos, tipo *cruzado* (*cross over*). Participantes de ambos os sexos, sadios, recebendo doses orais de 10-mg/kg de sapropterina administrada em forma solúvel após jejum, forma intacta após jejum, e intacta com dieta rica em calorias e gorduras. A biodisponibilidade relativa de sapropterina para os 3 regimes de dosagens foram baseados na *Cmax*, *AUC0-t*, e *AUC0-∞*, estimadas pela concentração plasmática de tetrahydrobiopterina (modelo não compartimental). O período das 3 doses foram separados por um intervalo de *washout* de pelo menos 7 dias.

Resultados

Houve um total de 32 participantes sadios com idade média de 29 anos e altura de 172.7 (10.0) cm. Resultados dos parâmetros farmacocinéticos na Tabela III abaixo. A razão estimada da média geométrica (AUC_{0-t}) para a forma intacta comparada com a solúvel (jejum) foi 141.24% (IC 90%, 122.05-163.43) e a razão geométrica média de para intacta (AUC_{0-t}) com dieta comparada com condições de jejum foi 143.46% (90% CI, 124.22-165.69) (Tabela IV).

Table III. Pharmacokinetic parameters of sapropterin 10 mg/kg administered as intact or dissolved tablets in the fasting state, and as intact tablets in the fed or fasting states. All values are arithmetic mean (SD), unless otherwise specified.

Parameter	Dosing Regimen		
	Intact/Fasting (n = 30)	Dissolved/Fasting (n = 30)	Intact/Fed (n = 30)
C_{max} , ng/mL	84.1 (42.2)	63.0 (28.5)	105 (32.1)
T_{max} , median (range), h	2.77 (1-5)	5.00 (1-6)	4.50 (2-5)
AUC_{0-t} , ng · h/mL	474 (235)	337 (186)	635 (246)
$AUC_{0-\infty}$, ng · h/mL*	559 (220)	511 (237)	752 (307)
λ_z , h ⁻¹ *	0.21 (0.08)	0.18 (0.09)	0.27 (0.08)
$t_{1/2}$, h*	3.67 (1.16)	4.65 (2.03)	2.80 (1.05)

*Because λ_z could not be determined for some subjects due to insufficient concentration data in the terminal phase of the plasma curve, it was not possible to calculate $t_{1/2}$ and $AUC_{0-\infty}$ for these subjects. Thus, the number of subjects for the intact/fasting, dissolved/fasting, and intact/fed regimens in this comparison were 14, 17, and 18, respectively.

Table IV. Bioavailability of orally administered sapropterin 10 mg/kg administered as intact or dissolved tablets in the fasting state, or as intact tablets in the fed and fasting states.

Comparison	Geometric Least Squares Mean Ratio, %*	
	Estimate	90% CI
Intact vs dissolved tablets, fasting conditions		
C_{max}	130.52	113.06-150.67
AUC_{0-t}	141.24	122.05-163.43
$AUC_{0-\infty}$	139.74	111.09-175.79
Fed vs fasting conditions, intact tablets		
C_{max}	135.00	117.17-155.55
AUC_{0-t}	143.46	124.22-165.69
$AUC_{0-\infty}$	104.84	83.72-131.29

*Based on analysis of natural log-transformed data.

Nove participantes apresentaram um total de 20 eventos adversos, sendo mais frequentes os gastrointestinais e do sistema nervoso central. Não foram observados efeitos

adversos severos. A administração de sapropterina em forma intacta e com dieta rica em calorias e gorduras foi associada com aumento de exposição à droga. A sapropterina foi em geral bem tolerada. **O estudo deixou de ser comentado por tratar-se de análise de metodologia de biodisponibilidade.**

Phillip Lee, Eileen P. Treacy, Eric Crombez, Melissa Wasserstein, Lewis Waber, Jon Wolff, Udo Wendel, Alex Dorenbaum, Judith Bechuk, Heidi Christ-Schmidt, Margretta Seashore, Marcello Giovannini, Barbara K. Burton, Andrew A. Morris and the Sapropterin Research Group. Safety and Efficacy of 22 Weeks of Treatment With Sapropterin Dihydrochloride in Patients With Phenylketonuria. Am J Med Genet A. 2008 Nov 15;146A(22):2851-9³⁹

Ensaio clínico randomizado controlado por placebo com oitenta pacientes acima de 8 anos de idade, durante 6 semanas. Estudo multicêntrico, *open label* com ajuste de dosagens (5, 20, e 10 mg/kg/dia consecutivamente por 2 semanas cada). Análise de doses num período de 4 semanas (10 mg/kg/dia) e 12 semanas em dose fixa (5, 10, or 20 mg/kg/dia) baseados em fenilalanina plasmática (Tabela abaixo). O desfecho primário foi concentração plasmática de FAL.

TABLE I. Dosage Regimen of Study Drug Over the 22-Week Study Period

Dose period	Dose received	
Forced dose-titration period (6 weeks)	All patients received 5, 20, and 10 mg/kg/day consecutively for 2 weeks each	
Dose-analysis period (4 weeks)	All patients received 10 mg/kg/day	
Fixed-dose period (12 weeks)	Blood Phe concentration during forced dose-titration period	Dose during fixed-dose period
	<600 µmol/L (10.1 mg/dl) at week 2 and <240 µmol/L (4.0 mg/dl) at week 6	5 mg/kg/day
	≥600 µmol/L at week 2 and ≥240 µmol/L at week 6 OR ≥240 µmol/L and <600 µmol/L at week 6	10 mg/kg/day
	≥600 µmol/L at week 6	20 mg/kg/day

Phe, phenylalanine.

Foi observada redução das concentrações plasmáticas de FAL, dose-dependentes (fase de ajuste). A redução média (DP) de FAL plasmática foi de 844.0 (398.0) mmol/L (semana 0) a 645.2 (393.4) mmol/L (semana 10). A média foi mantida neste nível durante as 12 semanas finais do estudo (652.2 [382.5] mmol/L semana 22). 85% dos pacientes tiveram pelo menos um evento adverso. Somente um foi considerado sério.

Comentários

Houve 49% de casos com desvio de protocolo, considerados menores. Aderência ao tratamento (auto-descrita) foi de 60%.

Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A, Kakkis ED, Crombez EA, Grange DK, Harnatz P, Lipson MH, Milanowski A, Randolph LM, Vockley J, Whitley CB, Wolff JA, Bechuk J, Christ-Schmidt H, Hennermann JB; Sapropterin Study Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pediatr. 2009 May;154(5):700-7³⁷.

O objetivo do estudo foi avaliar a capacidade da sapropterina para o aumento da tolerância à FAL mantendo níveis controlados de FAL no sangue. Tratou-se de um ensaio clínico internacional, duplo cego, randomizado, controlado por placebo, rastreou na primeira fase 90 participantes para avaliar resposta à sapropterina. Na parte 2, 46 participantes com FCN e resposta à sapropterina foram randomizados na razão 3:1 para sapropterina 20 mg/kg/d, ou placebo, por 10 semanas, enquanto continuavam na dieta restrita à FAL. Após 3 semanas, suplemento com FAL foi adicionado a cada 2 semanas, se o controle da FAL estava adequado. Participaram crianças entre 4 a 12 anos com FCN.

Resultados

A média (DP) de suplemento de sapropterina tolerada no grupo sapropterina aumentou significativamente desde o pré-tratamento até a última visita (de 0 mg/kg/d a 20,9 (15.4) mg/kg/d ($p < 0,001$) nos participantes com FAL (< 360 micromol/L). No grupo placebo, houve tolerância adicional de 2.9 (4.0) mg/kg/d com diferença média (EP) em relação ao grupo sapropterina de 17.7 (4.5) mg/kg/d ($P < .001$).

Comentários

Foram apresentados os cálculos para tamanho da amostra e medidas para manter oculta a sequência de alocação das intervenções. Foi descrito o método de randomização. Há descrição de semelhança entre placebo e sapropterina. Os resultados referem-se a pacientes com resposta à sapropterina em período de curta duração.

Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, Whitley CB, Feillet F, Feigenbaum AS, Bechuk JD, Christ-Schmidt H, Dorenbaum A; Sapropterin Research Group. Lancet. 2007 Aug 11;370(9586):504-10³⁶.

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia da sapropterina na redução da concentração sanguínea de FAL. Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, fase III, com 89 participantes. 42 participantes receberam, aleatoriamente, dose oral

de sopropterina (10 mg/kg) e 47 receberam placebo, 1 vez/dia/6 semanas. O desfecho primário foi a variação média após 6 semanas em relação ao pré-tratamento, na concentração de FAL sanguínea. A análise foi tipo intenção para tratar.

Resultados

A idade média (DP) foi de 20 (9.7) anos. Após 6 semanas de tratamento, o grupo sopropterina apresentou redução média (DP) na FAL sanguínea de 236 (257) micromol/L, comparada a 3 (240) micromol/L aumento no grupo placebo ($p < 0.0001$). Após 6 semanas, 44% dos participantes no grupo sopropterina (IC 95% 28-60) e 9% no controle (IC 95% 2-20) tiveram redução na concentração de FAL de 30% ou mais, em relação ao pré-tratamento.

Comentários

Há descrição do método de randomização e procedimentos para manter oculta a sequência de alocação das intervenções. Foi apresentado o cálculo do tamanho da amostra. Os resultados limitam-se a curto período de uso. O delineamento e desenvolvimento do protocolo do estudo foi realizado pela BioMarin Pharmaceuticals em colocação com Merck Serono.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

São necessárias algumas considerações importantes:

- O pequeno número de estudos com períodos curtos de avaliação,
- A ausência da caracterização dos níveis de gravidade dos participantes,
- A falta de associação dos desfechos com qualidade de vida e inteligência,
- O fato do aumento da absorção de sopropterina com dieta rica em gorduras sugerir que as doses nos ensaios clínicos tenham estado acima do necessário para reduzir os níveis de FAL.

5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC em sua 14ª reunião ordinária realizada no dia 04 de abril de 2013, recomendou a não incorporação no SUS da sopropterina para o tratamento de hiperfenilalaninemia (HFA) com deficiência em tetrahidrobiopterina (BH4).

Considerou-se que os estudos, a maioria de baixa qualidade metodológica, não conseguiram comprovar a superioridade do tratamento, principalmente no que diz respeito à ausência de dados específicos para o subgrupo com deficiência de BH4.

6. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública sobre a sapropterina para tratamento de hiperfenilalaninemia (HFA) com deficiência em tetrahydrobiopterina (BH4) esteve disponível de 19/04/2013 a 08/05/2013. Para essa consulta pública, não houve contribuições.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 15ª reunião do plenário do dia 09/05/2013 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a sapropterina para o tratamento de hiperfenilalaninemia (HFA) com deficiência em tetrahydrobiopterina (BH4).

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 48/2013.

8. DECISÃO

PORTARIA Nº 34, DE 6 DE AGOSTO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento sapropterina no tratamento da hiperfenilalaninemia com deficiência de BH4 no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Art. 1º Fica não incorporado o medicamento sapropterina no tratamento da hiperfenilalaninemia com deficiência de BH4 no SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: DOU nº 151 de 07 de agosto de 2013, pág. 39.

9. REFERÊNCIAS

1. Bodamer O A. Overview of Phenylketonuria. UpToDate. Version 18.1. Jan 2010
2. Gambol P J. Maternal Phenylketonuria Syndrome and Case Management Implications. *Journal of Pediatric Nursing*. 2007;22:129-138.
3. Burgard P, Luo X, Hoffmann GF. Phenylketonuria. In *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. Kyriakie Sarafoglou. McGrawHill. 2009.
4. Brosco J P, Sanders L M, Seider M I, Dunn A C. Adverse Medical Outcomes of Early Newborn Screening Programs for Phenylketonuria. *Pediatrics* 2008; 122; 192-197.
5. Burton B K, Grange D K, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez E A, Abadie V, Harding C O, Cederbaum S, Dobbelaere D, Smith A, Dorenbaum A. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:700-707.
6. Kalkanoglu H S, Kirsten K A, Sertkaya D, Møller L B, Romstad A, Mikkelsen I, Guldberg P, Lou H C & Guttler F. Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. *Acta Pædiatrica* 2005; 94: 1218-1222.
7. Vallian S, Barahimi E, Moeini H. Phenylketonuria in Iranian population: a study in institutions for mentally retarded in Isfahan. *Mutation Research* 2003 May, 15; 526: 45-52.
8. Albrecht A, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. *Neuroscience and Behavioral Reviews*. 2009;33:414-421.
9. Mitchell JJ, Scriver CR. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *GeneReviews.NCBI Bookshelf*. Last Update: May 4, 2010.
10. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2007;92:63-70.
11. Carvalho T M. Resultados do Levantamento Epidemiológico da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN). *Rev Med Minas Gerais*. 2003; 13 (1 Supl 2):S109-35.
12. Monteiro L T B, Cândido L M B. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos - Phenylketonuria in Brazil: evolution and cases. *Rev. Nutr*. 2006, May/June; 19.
13. Peng S S-F, Tseng W-Y I, Chien Y-H, Hwu W-L, Liu H-M. Diffusion Tensor Images in Children with Early- Treated, Chronic, Malignant Phenylketonuria: Correlation with Intelligence Assessment. *Am J Neuroradiol*. 2004 Oct; 25 (9): 1569-74.
14. Schuett V. U.S. FNC Screening and Treatment Guidelines. Last update Jan/2003. National FNC News: [www. FNCnews.org](http://www.FNCnews.org)
15. Osmo, H G, Silva, I W, Feferbaum R. Fenilcetonúria: da restrição dietética à inclusão socioeconômica. Phenylketonuria: from the dietary restriction to social-economic inclusion. *Rev Bras Nutr Clin* 2008; 23(2):104-10.
16. Brasil. Portaria SAS/MS nº 712, de 17 de dezembro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Fenilcetonúria. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_v_2.pdf

17. Poustie VJ, Wildgoose J. Dietary interventions for phenylketonuria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD001304. DOI:10.1002/14651858.CD001304.pub2
18. Yi SHL, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010, In: The Cochrane Library, Issue 4, Art.No.CD004731. DOI: 10.1002/14651858.CD004731.pub4
19. Lindner M, Gramer G, Garbade S F, 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.* 2009; 32:514-522.
20. Management of FNC. A consensus document for the diagnosis and management of children, adolescents and adults with phenylketonuria. NSFNC - The National Society for Phenylketonuria (United Kingdom), 2004.
21. MacDonald A, Asplin D. Phenylketonuria: practical dietary management. *J Fam Health Care* 2006; 16(3):83-5.
22. Campistol Plana J, Alvarez Dominguez L, Riverola de Veciana AT, Castillo Rivera P, Giner Soria P. Hiperfenilalaninemia y fenilcetonuria. Interés del diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad en un centro de referencia. *An. Esp. Pediatr.* 1991; 34; 1:51-56.
23. Cornejo V, Manríquez V, Colombo M, Mabe P, Jiménez M, De la Parra A, et al. Phenylketonuria diagnosed during the neonatal period and breast feeding. *Rev Med Chil* 2003; 131(11):1280-7.
24. Kanufre V, Starling ALP, Leão E, Aguiar MJB, Santos JS, Soares RDL, Silveira AM. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. *Jornal de Pediatria.* 2007; 83(5):447-452.
25. Yu JS. Phenylketonuria: a review. *Postgraduate Medical Journal.* 1970; 46:430-446.
26. Feillet F, Clarke L, Meli C, Lipson M, Morris A A, Harmatz P, Mould D R, Green B, Dorebaum A, Giovannini M, Foehr E. Pharmacokinetics of Sapropterin in Patients with Phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47 (12):817-25.
27. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, Scott R, Wolff J, Stern AM, Guttler F, Nelson M, De La Cruz F, Coldwell J, Erbe R, Geraghty MT, Shear C, Thomas J and Azen C. Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *J Inherit. Metab. Dis.* 2005; 25:333-346.
28. Lee PJ, Amos A, Robertson, et al. Adults with late diagnosed FNC and severe challenging behavior: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 631-635.
29. Murphy GH, Johnson SM, Amos A, Weetch E, Hoskin R, Fitzgerald B, Lilburn M, Robertson L and Lee P. Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. *The British Journal of Psychiatry* 2008; 193, 501-502.
30. Dion E, Prévost MJ, Carrière S, Babin C and Goisneau J. Phenylalanine restricted diet treatment of the aggressive behaviours of a person with mental retardation. *The British Journal of Development Disabilities.* 2001; 47(92):21-29
31. Van Spronsen F J, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: The need for a new guideline. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31: 673-679.
32. Scriver C R. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutation.* 2007; 28 (9): 831-845.
33. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD008005. DOI: 10.1002/14651858.CD008005.pub3.

34. Brasil. Nota Técnica N° 41/2012. Disponível em: [http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Dez/12/sapropterina\(Kuvan%C2%AE\).pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Dez/12/sapropterina(Kuvan%C2%AE).pdf).
35. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e preço máximo ao consumidor. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-07-23.pdf?MOD=AJPERES. Acessada em 20/03/2013.
36. Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370(9586):504–10.
37. 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. *Journal of Pediatrics* 2009;154(5):700–7.
38. Donald G. Musson, William G. Kramer, Erik D. Foehr, Frederick A. Bieberdorf,; Carl S. Hornfeldt, Sun Sook Kim and Alex Dorenbaum, Relative Bioavailability of Sapropterin From Intact and Dissolved Sapropterin Dihydrochloride Tablets and the Effects of Food: A Randomized, Open-Label, Crossover Study in Healthy Adults *Clinical Therapeutics*, 2010; Volume 32, Number 2, 338-346
39. Phillip Lee et al. Safety and Efficacy of 22 Weeks of Treatment With Sapropterin Dihydrochloride in Patients With Phenylketonuria. *American Journal of Medical Genetics Part A* 146A:2851–2859 (2008)