

NOTA TÉCNICA Nº 340/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Federal de Osasco
- 1.3. Processo nº: 5001876-51.2022.4.03.6130
- 1.4. Data da Solicitação: **03/02/2023**
- 1.5. Data da Resposta: **10/02/2023**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 20/02/2009 – 13 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Fenilcetonúria – CIUD10 E70.0.

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento
- **Dicloridrato de Sapropterina (Kuvan)**
- 4.2. Princípio Ativo: Dicloridrato de sapropterina
- 4.3. Registro na ANVISA: 1733300040012
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Previsto no PCDT de fenilcetonúria
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Dieta, fórmula metabólica
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Custo da tecnologia:
 - 4.7.1. Denominação genérica: DICLORIDRATO DE SAPROPTERINA
 - 4.7.2. Laboratório: BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA
 - 4.7.3. Marca comercial: KUVAN
 - 4.7.3. Apresentação: 100 MG COM SOL CT FR PLAS OPC X 30
 - 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 4.220,85
 - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 5.612,42
- 4.8. Tratamento mensal:
 - 4.8.1. Dose diária recomendada: peso atual, 6 comprimidos por dia.

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CEMED. Referência fevereiro de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: Os membros da Conitec presentes na 97ª Reunião Ordinária, no dia 05 de maio de 2021, deliberaram por unanimidade recomendar **a não incorporação** do dicloridrato de sapropterina para o tratamento da fenilcetonúria acima de cinco anos de idade. O Plenário da Comissão considerou que não foram acrescentadas novas evidências científicas durante a consulta pública e que o tratamento permanece não sendo eficiente na perspectiva do SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 614/2021

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, solicitou à CONITEC a incorporação de sapropterina para tratamento de fenilcetonúria. A sapropterina é a uma cópia sintética da tetrahydrobiopterina (BH4). A BH4 é uma substância produzida pelo organismo que atua no metabolismo da fenilalanina gerando um aminoácido chamado tirosina. Esse medicamento diminui os níveis de fenilalanina elevados no sangue. Observou-se que cerca de 30% dos pacientes respondem ao uso da sapropterina, podendo assim, obter benefícios com o seu uso na redução dos níveis sanguíneos de fenilalanina, permitindo o melhor controle da doença.

A CONITEC analisou os estudos apresentados pelo demandante buscando comparar se o uso de dicloridrato de sapropterina (Brasil, 2018), isolado ou associado à dieta e uso de fórmula metabólica é eficaz e seguro quando comparado ao uso de dieta e fórmula metabólica em pacientes com FNC. Nos estudos avaliados, constatou-se dificuldade na avaliação conjunta dos resultados, contudo, na análise individual, observou-se que nos pacientes responsivos à sapropterina houve uma redução importante nas concentrações sanguíneas de fenilalanina. Por conta da diversidade dos estudos avaliados, considerou-se tratar-se de uma recomendação fraca a favor da inclusão da sapropterina no SUS.

O impacto orçamentário calculado para o tratamento levando em consideração o custo anual das intervenções e a projeção do número de pacientes por intervenção, a incorporação da sapropterina geraria um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 79,3 milhões em 2019 e R\$ 299,7 milhões após 5 anos.

O tratamento da fenilcetonúria é a dieta evitativa, que deve ser mantida para a vida inteira. O uso de medicações permite flexibilidade da dieta e potencial melhora da qualidade de vida.

O uso de doses farmacológicas de BH4 é uma alternativa ou adjuvante à restrição dietética de fenilalanina em pacientes fenilcetonúria. A resposta ao BH4 entre crianças com fenilcetonúria foi avaliada em alguns estudos. Em um dos estudos (Fiege, 2007), os níveis

de fenilalanina no sangue foram medidos em 557 recém-nascidos e crianças com PKU após a administração de BH4 (20 mg/kg de peso corporal). Com capacidade de resposta definida por uma redução de 30% no nível de fenilalanina, 38% dos pacientes responderam quando a fenilalanina foi medida oito horas após a administração e 46% responderam quando a fenilalanina foi medida 24 horas após a administração. A prevalência de capacidade de resposta foi de 79 a 83 por cento em pacientes com HPA (fenilalanina <10 mg/dL, 600 micromol/L), 49 a 60 por cento em pacientes com PKU leve (fenilalanina 10 a 20 mg/dL, 600 a 1200 micromol/L) e 7 a 10 por cento em pacientes com PKU clássica (fenilalanina >20 mg/dL, 1200 micromol/L).

Em um estudo multicêntrico (Levy, 2007), 89 pacientes com PKU foram aleatoriamente designados para tratamento com sapropterina (10 mg/kg) ou placebo por seis semanas. A terapia com sapropterina foi associada a uma diminuição na concentração média de fenilalanina no sangue de 3,9 mg/dL (236 micromol/L) em comparação com um aumento de 0,05 mg/dL (3 micromol/L) no grupo placebo; 44 por cento dos pacientes no grupo de tratamento tiveram uma redução da concentração de fenilalanina no sangue desde a linha de base de pelo menos 30 por cento em comparação com 9 por cento dos controles. A função neurológica de longo prazo em pacientes com fenilcetonúria tratados com sapropterina não foi avaliada.

Os dados de longo prazo sobre a terapia com BH4 e sapropterina são limitados. Em um estudo retrospectivo de tratamento com BH4 ou sapropterina com ou sem restrição alimentar em 147 pacientes, as concentrações medianas de fenilalanina permaneceram estáveis e dentro da faixa desejada em todos os pacientes (Keil, 2013). Além disso, a tolerância dietética mediana para fenilalanina aumentou. Nenhum evento adverso grave foi relatado e os efeitos colaterais foram resolvidos com a redução da dose.

De acordo com o PCDT da doença, pessoas do sexo feminino poderão ser consideradas para o uso da medicação, sendo o sexo masculino um critério de exclusão (Brasil, 2020). O PCDT fundamenta-se e justifica-se como se segue: “o uso do dicloridrato de sapropterina deve ser dirigido ao grupo de pacientes com maior necessidade e urgência clínica, bem como com os maiores riscos de efeitos adversos relacionados ao não uso desse medicamento, aqui definidos como as pacientes responsivas e que estejam em período periconcepcional ou gestando. Isso ocorre devido ao fato de: a) a dieta e o uso de fórmula metabólica serem, para a maioria dos pacientes com FNC, mais efetivos e de menor custo que o dicloridrato de sapropterina; b) os estudos com dicloridrato de sapropterina possuírem um tamanho amostral pequeno e apresentarem potenciais vieses, que variam desde dificuldades no controle da dieta a flutuações na ingestão de fenilalanina; c) a escolha de 30% de redução nos níveis de fenilalanina, em relação ao baseline, como critério para definir responsividade e indicação ao uso de dicloridrato de sapropterina ser arbitrária; e d) a síndrome da FNC materna ser bem conhecida, e o controle estrito dos níveis de

fenilalanina durante a gestação pode prevenir a ocorrência de defeitos congênitos e de desenvolvimento no feto. O tema foi reavaliado pela CONITEC em 2021, considerando-se não haver novas evidências que justificassem a nova incorporação da medicação (Brasil, 2021).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O uso de medicações permite flexibilidade da dieta e potencial melhora da qualidade de vida.

5.3. Parecer

() Favorável

(**X**) **Desfavorável**

5.4. Conclusão Justificada:

Existe evidência científica que justifica o uso da medicação, sendo a qualidade dos estudos heterogênea conforme avaliação da CONITEC, o que pode ser parcialmente explicado pela raridade da doença. Não há evidências sobre benefícios do ponto de vista neurológico a longo prazo. Existe PCDT da doença que prevê o uso da medicação, sendo um critério de exclusão o sexo masculino. O PCDT, ainda, preconiza o acompanhamento dos pacientes com fenilcetonúria em centros de referência do SUS, onde o paciente já está sendo acompanhado e de onde partiu a solicitação para a medicação. Existem alternativas terapêuticas como a dieta evitativa e uso de fórmula metabólica.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(**x**) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas da fenilcetonúria. Brasília, 2020. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_fenilcetonuria_isbn_17-08-2020.pdf [consultado em 03/02/2023]

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação

em Saúde. Dicloridrato de sapropterina para o tratamento de pacientes com fenilcetonúria. Relatório para a sociedade. Brasil, 2021. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20210713_resoc253_sapropterina_fenilcetonuria_final.pdf [consultado em 03/02/2023]

Fiege B, Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. J Pediatr. 2007 Jun;150(6):627-30

Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Bélanger-Quintana A, Couce ML, Feillet F, Cerone R, Lotz-Havla AS, Muntau AC, Bosch AM, Meli CA, Billette de Villemeur T, Kern I, Riva E, Giovannini M, Damaj L, Leuzzi V, Blau N. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. Pediatrics. 2013 Jun;131(6):e1881-8

Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, Whitley CB, Feillet F, Feigenbaum AS, Bebhuk JD, Christ-Schmidt H, Dorenbaum A; Sapropterin Research Group. 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 Aug 11;370(9586):504-10.

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP