

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA HOSPITALAR DO MEDICAMENTO

DCI – Sapropterina

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular De AIM
5164173	Kuvan	30 unidades/ Comprimido Solúvel/ 100 mg	BioMarin International Limited
5164207	Kuvan	120 unidades/ Comprimido Solúvel/ 100 mg	BioMarin International Limited

Data de autorização: 10/12/2021

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea c) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 11.4.3 - Outros produtos

Indicações terapêuticas constantes do RCM:

Kuvan é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em adultos e doentes pediátricos de todas as idades com fenilcetonúria (PKU), que mostraram responder a este tratamento.

Kuvan está também indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em adultos e doentes pediátricos de todas as idades com deficiência em tetrahydrobiopterina (BH4), que mostraram ser responsivos a este tratamento.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – Tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em doentes pediátricos com idade inferior a 4 anos com fenilcetonúria (PKU), que mostraram responder a este tratamento.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Kuvan é indicado para o tratamento da hiperfenilalaninemia (HFA) em doentes pediátricos de todas as idades com fenilcetonúria (PKU), que mostraram responder a este tratamento.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento já se encontra participado para idades iguais ou acima de 4 anos de idade.

Não existe nenhuma terapêutica medicamentosa para a hiperfenilalaninemia associada a fenilcetonúria, nesta faixa etária. O mais precocemente possível deve-se fazer restrição de todos os

alimentos com fenilalanina. É uma doença de prognóstico reservado, sobretudo a nível neurológico. Uma vez que o desenvolvimento neurológico se faz durante a gravidez e após o nascimento, é essencial que se inicie o tratamento o mais cedo possível, de forma a evitar o aparecimento de manifestações clínicas de distúrbios neurológicos não reversíveis, bem como deficiências cognitivas e distúrbios psiquiátricos, devido à elevação mantida de fenilalanina no sangue.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento pembrolizumab no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	A hiperfenilalaninemia (HFA) é diagnosticada como uma elevação anormal dos níveis de fenilalanina no sangue e é geralmente provocada por mutações autossómicas recessivas dos genes que codificam para a enzima fenilalanina hidroxilase (no caso da fenilcetonúria, PKU) ou para as enzimas envolvidas na biossíntese da 6R-tetrahydrobiopterina (6R-BH4) ou na sua regeneração (no caso da deficiência em BH4). A deficiência em BH4 é um grupo de doenças que surgem de mutações ou deleções nos genes que codificam para uma das cinco enzimas envolvidas na biossíntese ou reciclagem da BH4. Em ambos os casos, a fenilalanina não pode ser eficazmente transformada no aminoácido tirosina, originando um aumento dos níveis de fenilalanina no sangue. A sapropterina é uma forma sintética do composto que ocorre naturalmente, a 6R-BH4, o qual é um cofator das hidroxilases para a fenilalanina, tirosina e triptofano. O objetivo para a administração de Kuvan em doentes com PKU que respondem à BH4 é aumentar a atividade da fenilalanina hidroxilase não funcional e consequentemente aumentar ou restaurar o metabolismo oxidativo da fenilalanina o suficiente para reduzir ou manter os níveis sanguíneos de fenilalanina, prevenir ou reduzir a acumulação posterior de fenilalanina e aumentar a tolerância à ingestão de fenilalanina na dieta alimentar. O racional para a administração de Kuvan em doentes com deficiência em BH4 é repor os níveis insuficientes de BH4 e consequente restaurar da atividade da fenilalanina hidroxilase. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed .
Enquadramento legal	Alínea a) do n.º 2 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho, na sua

	<p>redação atual.</p> <p>Regime excecional de comparticipação: Hiperfenilalaninemia - Despacho n.º 1261/2014, de 14 de janeiro (DR, 2.ª série, n.º 18, de 27 de janeiro de 2014)</p>
Comparador selecionado	<p>Dieta restritiva em fenilalanina</p> <p>Nota: tem de ser feito um teste inicial para ver se o doente é respondedor. Os que não o forem deverão deixar de tomar o Kuvan “A resposta ao tratamento é determinada por uma diminuição da fenilalanina no sangue após o tratamento com Kuvan. Os níveis de fenilalanina no sangue devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento e após uma semana de tratamento com Kuvan, na dose inicial recomendada. Se for observada uma redução insatisfatória dos níveis de fenilalanina no sangue, a dose de Kuvan pode ser aumentada, semanalmente, até um máximo de 20 mg/kg/dia, com uma monitorização semanal continuada dos níveis de fenilalanina no sangue ao longo do período de um mês. A fenilalanina na dieta alimentar deve ser mantida num nível constante durante este período. Uma resposta satisfatória é definida como uma redução $\geq 30\%$ nos níveis de fenilalanina no sangue ou como a obtenção dos objetivos terapêuticos de fenilalanina no sangue, definidos pelo médico para um doente individual. Os doentes que não consigam atingir este nível de resposta durante o período descrito de um mês de testes, devem ser considerados como sem resposta e não devem receber tratamento com Kuvan” (RCM).</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>A eficácia nesta faixa etária teve por base o ensaio clínico de fase IIIb, o ensaio SPARK.</p> <p>Há Valor Terapêutico Acrescentado.</p>

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<p>Nova indicação: Sapropterina + dieta restritiva em fenilalanina vs dieta restritiva em fenilalanina</p> <p>Nova embalagem: preço/mg</p>
Tipo de análise	<p>Nova indicação: Análise de custo-utilidade</p> <p>Nova embalagem: análise comparativa de preços</p>
Vantagem	<p>De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e</p>

económica

atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar. A embalagem de 120 unidades apresenta um custo de tratamento inferior à de 30 unidades.

4. OBSERVAÇÕES

O cloridrato de sopropterina é um cofactor da hidroxilase da fenilalanina (PAH) que ajuda na conversão deste aminoácido em tirosina. Todavia, nem todos os doentes respondem a este medicamento – 30 a 50% dos doentes segundo os ensaios clínicos. Assim, é obrigatório fazer testes durante um mês, com incrementos de dose. Se não houver uma redução de pelo menos 30% dos níveis de fenilalanina, considera-se o doente não respondedor e não deve continuar a receber o cloridrato de sopropterina.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Kuvan
 2. Estudo SPARK (protocolo EMR700773-003), "A Phase IIIb, Multicentre, Open-Label, Randomized, Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Population Pharmacokinetics of Sapropterin Dihydrochloride (Kuvan®) in Phenylketonuria (PKU) Patients < 4 Years Old".
 3. Pareceres anteriores sobre o Kuvan®
-