Nota Técnica 384493

Data de conclusão: 02/08/2025 08:15:15

Paciente

Idade: 20 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Cruz do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 384493

CID: E70.0 - Fenilcetonúria clássica

Diagnóstico: E70.0 - Fenilcetonúria clássica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PEGVALIASE

Via de administração: SC

Posologia: Pegvaliase
1) Usar 2,5mg - SC - uma vez por semana - 4 semanas
2) Usar 2,5mg - SC - duas vezes por semana - 1 semana
3) Usar 10mg - SC - uma vez por semana - 1 semana
4) Usar 10mg - SC - duas vezes por semana - 1 semana
5) Usar 10mg - SC - quatro vezes por semana - 1 semana
6) Usar 10mg - SC - diariamente - 1 semana
7) Usar 20mg - SC - diariamente - 12 à 24 semanas

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PEGVALIASE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina e dicloridrato de sapropterina.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PEGVALIASE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PEGVALIASE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PEGVALIASE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O medicamento pegvaliase teve aprovação da ANVISA em dezembro de 2023 com a indicação terapêutica para o tratamento de pacientes com fenilcetonúria a partir de 16 anos de idade com controle inadequado de fenilalanina no sangue (superiores a 600 ?mol/L [10,0 mg/dL]) com tratamento existente (6). Pegvaliase é uma enzima chamada de fenilalanina amônia liase geneticamente modificada da cianobactéria Anabaena variabilis, que degrada a fenilalanina, e que foi conjugada com polietilenoglicol (PEG) (1,6).
Dois ensaios clínicos de fase 3, PRISM-1 e PRISM-2, avaliaram a eficácia e segurança do uso de pegvaliase no tratamento de fenilcetonúria entre adultos com fenilalanina acima de 600 ?mol/L (7). No PRISM-1, pegvaliase foi administrado com um esquema posológico de indução, titulação e manutenção, randomizados 1:1 com uma dose de manutenção de 20 ou 40 mg/dia. Os participantes continuaram o tratamento com pegvaliase no PRISM-2, que foi considerado um ensaio clínico subsequente de 4 partes que incluiu participantes previamente expostos à pegvaliase. A Parte 1 do PRISM-2 identificou participantes elegíveis para participar da Parte 2. A Parte 2 foi um ensaio clínico duplo-cego, controlado por placebo, randomizado e de descontinuação. Os participantes foram randomizados 2:1 para continuar na dose de 20 ou 40mg ou descontinuar o tratamento, com o uso de placebo. Os participantes que concluíram a Parte 2 transitaram para a Parte 3, com avaliações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Os participantes do PRISM-1 ou das Partes 1 a 3 do PRISM-2 transitaram para a Parte 4 do PRISM-2, um estudo aberto de extensão de longo prazo (aumento de dose de até 60 mg/dia conforme critério do investigador). Os participantes, durante todo o estudo, deveriam estar dispostos e serem capazes de manter uma ingestão alimentar consistente de proteínas.
A concentração média de fenilalanina no sangue depois de 12 meses foi 564,5 ?mol/L (DP 531,2), uma redução de 51,1% em relação ao início do estudo (n=164); aos 24 meses, a concentração média foi de 311,4 ?mol/L (DP 426,6), uma redução de 68,7% (n=51). Como desfecho secundário, foi avaliado sintomas de desatenção e humor, através de escalas (ADHD Rating Scale-IV Inattention [varia de 0 - 27] e Profile of Mood States [varia de -32 - 200] - considerações abaixo). Houve melhora nos sintomas de desatenção, sendo que os escores foram reduzidos de 9,8 (DP 6,1) para 5,0 (DP 4,9) em 12 meses e 4,5 (DP 4,7) em 24 meses, na primeira escala. O mesmo aconteceu com os escores de humor com diminuição da pontuação média de 35,7 (DP 30,7) no início do estudo para 22,1 (DP 29,9) em 12 meses e 18,3 (DP 29,6) em 24 meses (n = 90), na segunda escala. Ambos desfechos secundários apresentaram tendências de melhora em paralelo com as reduções dos níveis de fenilalanina no sangue (7).
Todos os participantes apresentaram pelo menos 1 evento adverso durante o estudo. A maioria dos eventos adversos foi leve ou moderado (99%), sendo os mais comuns: artralgia (70,5%), reação no local da injeção (62,1%), eritema no local da injeção (47,9%) e cefaleia (47,1%). Trinta e quatro dos 61 eventos adversos graves foram avaliados como relacionados ao

tratamento. É importante destacar que houve alterações no protocolo, durante o estudo, para implementar procedimentos de segurança adicionais a fim de minimizar risco de eventos de hipersensibilidade sistêmica aguda. Ao todo, 88 participantes (33,7%) descontinuaram o tratamento, sendo os eventos adversos como a razão mais comum da descontinuação (15,3%). Os eventos adversos mais comuns que levaram à descontinuação foram reação anafilática, artralgia, reação no local da injeção e erupção cutânea generalizada (7).

As evidências aqui apresentadas utilizaram escalas de sintomas de desatenção e de humor para avaliar desfechos clínicos. A ADHD Rating Scale-IV Inattention é composta por nove itens que avaliam a frequência dos sintomas de desatenção, classificados em uma escala Likert de quatro pontos (0 = nunca ou raramente, 1 = às vezes, 2 = frequentemente e 3 = muito frequentemente). A pontuação total varia de 0 a 27, sendo que valores mais altos indicam maior gravidade dos sintomas (9). Considerando que a pontuação média no início do estudo (7) era de 9,8, e que houve uma redução de aproximadamente 5 pontos, essa mudança, à luz da própria escala, não parece representar uma diferença clinicamente relevante. Já a Profile of Mood States apresenta 65 itens, cada um avaliado em uma escala Likert de cinco pontos, variando de 0 (nada), 1 (um pouco), 2 (moderadamente), 3 (bastante) a 4 (extremamente). As pontuações variam de ?32 a 200, com pontuações mais altas indicando maior intensidade de sintomas de humor (7,10). A diminuição observada no estudo foi de 13,6 e 17,4 aos 12 e 24 meses, respectivamente. Essa diferença pode ser considerada modesta, dado o amplo intervalo de variação da escala. Dessa forma, as reduções observadas em ambas as escalas após o tratamento não são consideradas clinicamente relevantes.

Os resultados do PRISM-2 também foram descritos em outro artigo (8), que demonstrou uma redução significativa na concentração sanguínea de fenilalanina com o uso de pegvaliase, nas doses de 20 ou 40 mg/dia (analisadas em conjunto como grupo combinado), em comparação ao placebo. Os grupos placebo consistiram na descontinuação do tratamento, conforme previsto na parte 2 do PRISM-2, sendo divididos conforme a dose anteriormente recebida (placebo de 20 e 40 mg/dia). A mudança média na concentração de fenilalanina foi de 949,8 ?mol/L (IC 95% 760,4 a 1139,1) para o grupo placebo de 20 mg/dia, 664,8 ?mol/L (IC 95% 465,5 a 864,1) para o grupo placebo de 40 mg/dia e 26,5 ?mol/L (IC 95% -68,3 a 121,3) para o grupo pegvaliase combinado. A diferença entre o grupo pegvaliase combinado e cada grupo placebo foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Os eventos adversos foram maiores nos grupos de pegvaliase. No entanto, não houve diferença nas escalas de sintomas de desatenção e humor entre os grupos neste estudo.

O nível de fenilalanina no sangue pode ser considerado como um desfecho substituto. Desfechos substitutos são aqueles aferidos a partir da mensuração de biomarcadores, laboratoriais, ou mesmo de imagem, que não necessariamente estão relacionados aos desfechos clínicos (aqueles que representam prejuízo/benefício funcional observável - sinais ou sintomas que são sentidos e/ou percebidos pelos pacientes). No caso da fenilcetonúria, por exemplo, os desfechos clínicos de interesse incluem comprometimento cognitivo e emocional e complicações neurológicas.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
PEGVALIASE	2,5 MG SOL INJ6 SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML		R$ 2.039,88	R$ 12.239,28

PEGVALIASE	10 MG SOL INJ14 SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML	R$ 2.039,88	R$ 28.558,32
PEGVALIASE (24 SEMANAS)	20 MG SOL INJ168 SC CT 1 SER PREENC VD TRANS X 1 ML	R$ 2.039,88	R$ 342.699,84
Valor total do tratamento			R$ 383.497,44

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O pegvaliase é comercializado nas formas farmacêuticas de solução injetável subcutânea de 2,5, 10 e 20 mg. O tratamento que está sendo pleiteado no processo inclui a titulação do medicamento até a dose de manutenção (consideramos 24 semanas com a dose de 20mg). A tabela acima foi elaborada com dados da tabela CMED de julho de 2025 e demonstra o custo total do tratamento.
Não estão disponíveis avaliações econômicas para o cenário clínico em tela no contexto brasileiro.
A avaliação do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico foi descontinuada em janeiro de 2024, não tendo sido localizados as justificativas para descontinuação (11). A agência Canada´s Drug Agency do Canadá recomenda o uso de pegvaliase no tratamento de pacientes com 16 anos ou mais que apresentam controle inadequado da fenilalanina no sangue (maiores que 600 µmol/L) com o tratamento existente. No entanto, a recomendação foi condicionada ao cumprimento das seguintes condições: para pacientes que demonstrarem e mantiverem resposta ao tratamento (níveis de fenilalanina no sangue inferiores a 600 µmol/L); que o medicamento seja prescrito por um médico com experiência no tratamento de distúrbios genéticos e metabólicos; e desde que haja redução no custo do pegvaliase (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos níveis de fenilalanina no sangue. Indeterminado quanto a sintomas de desatenção e humor. Alta incidência de efeitos adversos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: PEGVALIASE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência disponível demonstra que o uso de pegvaliase para o tratamento de fenilcetonúria reduz os níveis de fenilalanina no sangue. No entanto, este é um desfecho substituto e os impactos clínicos desta redução são incertos para pacientes adultos.
Em relação ao custo da tecnologia, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. A agência canadense, por exemplo, recomendou o uso apenas com redução do custo do tratamento. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar perspectivas no tratamento para a fenilcetonúria. No entanto, frente a ausência de evidências que demonstrem benefícios clinicamente relevantes; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1- Overview of phenylketonuria [Internet]. 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-phenylketonuria.
2- VAN SPRONSEN, F. J. et al. Phenylketonuria. Nature Reviews Disease Primers, v. 7, n. 1, p. 36, 20 maio 2021.
3- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Fenilcetonúria. 2019.
4- HILLERT, A. et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. American Journal of Human Genetics, v. 107, n. 2, p. 234–250, 6 ago. 2020.
5- Albrecht J., et al. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2009 Mar;33(3):414-21.
6- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO. Palynziq (pegvaliase). 2023.
7- Thomas J., et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). Mol Genet Metab. 2018 May;124(1):27-38.
8- Harding C.O., et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. Mol Genet Metab. 2018 May;124(1):20-26.
9- Wyrwich K.W., et al. Evaluation of Neuropsychiatric Function in Phenylketonuria: Psychometric Properties of the ADHD Rating Scale-IV and Adult ADHD Self-Report Scale Inattention Subscale in Phenylketonuria. Value Health. 2015 Jun;18(4):404-12.
10- Bacci E.D., et al. An Adaptation of the Profile of Mood States for Use in Adults With Phenylketonuria. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2016 4:1-11.
11- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pegvaliase for treating

phenylketonuria [ID1110]. Accessed by: https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10345. 2024.
12- Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Pegvaliase. Accessed by: https://www.cda-amc.ca/pegvaliase. 2023.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, atualmente com 19 anos de idade, foi diagnosticada com fenilcetonúria clássica aos 21 dias de vida (Evento 1, PROCADM4). Segundo laudo médico de fevereiro de 2025, o paciente apresenta adesão regular à dieta, com cuidados adequados ao tratamento da fenilcetonúria e utilização da fórmula disponível no SUS (Fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina). No entanto, em diversas ocasiões, apresentou níveis de controle de fenilalanina acima dos níveis desejados para o bom controle. Coletas de sangue para dosagem de fenilalanina, datadas nos anos de 2016, 2017, 2021, 2022, 2023 e 2024 (Evento 1, EXMMED3), foram anexadas ao processo e demonstraram níveis elevados de fenilalanina. O paciente realizou em dois momentos, 2017 e 2023, o teste de responsividade ao medicamento sapropterina, o qual foi classificado como não responsivo (25% e 27%, respectivamente). Neste contexto, pleiteia o fornecimento de pegvaliase.
A fenilcetonúria é uma doença genética autossômica recessiva, sendo causada por mutações que geram ausência ou atividade deficiente da enzima hepática fenilalanina-hidroxilase. É considerado o erro inato mais frequente do metabolismo dos aminoácidos, impedindo a conversão de fenilalanina (aminoácido essencial) em tirosina e, assim, causando acúmulo de fenilalanina no sangue e líquor (1,2,3).
A prevalência de fenilcetonúria é mais elevada nas populações europeias e do leste asiático, ocorrendo em 1:10.000 a 1:15.000 nascidos vivos, aproximadamente (4). No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a incidência foi de 1:30.402 em 2016 (3). A fenilcetonúria pode ser classificada em clássica, leve e hiperfenilalaninemia não-fenilcetonúria, conforme concentrações plasmáticas da fenilalanina no diagnóstico (em paciente ainda sem tratamento), na tolerância à fenilalanina e no grau de deficiência da enzima hepática fenilalanina-hidroxilase. A fenilcetonúria clássica, como o caso em tela, apresenta níveis plasmáticos de fenilalanina acima de 20 mg/dL no diagnóstico (1,3).
Os níveis elevados de fenilalanina são prejudiciais para o desenvolvimento cognitivo, pois interferem no crescimento do cérebro, no processo de mielinização, na síntese dos neurotransmissores e no desenvolvimento sináptico e dendrítico (1,3). Comprometimento emocional e complicações neurológicas também podem ocorrer na fenilcetonúria. O efeito do nível de fenilalanina é mais pronunciado em crianças e adolescentes (5). Em adultos, os dados são limitados quanto ao efeito dos níveis séricos ou liquóricos de fenilalanina (1,3).
O tratamento de pacientes com fenilcetonúria deve ser realizado por uma equipe interdisciplinar, já que envolve restrições alimentares e tratamento farmacológico. Segundo o PCDT de fenilcetonúria (3), a dieta restrita em fenilalanina é recomendada a 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 e 10 mg/dL persistentes (três dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal). Além da dieta, o uso de sapropterina é recomendada a todos os indivíduos do sexo feminino com diagnóstico de fenilcetonúria (clássica ou leve) ou hiperfenilalaninemia não-fenilcetonúria, em período periconcepcional ou durante a gestação, e que tenham sido consideradas responsivas ao teste de responsividade.

Além disso, níveis mais baixos de fenilalanina são encorajados durante toda a vida, já que o desenvolvimento cerebral continua durante a adolescência, contudo pouco se sabe sobre os efeitos de níveis mais altos de fenilalanina após os 12 anos de idade (3).