Nota Técnica 304121

Data de conclusão: 23/01/2025 11:40:48

Paciente

Idade: 22 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Novo Hamburgo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 304121

CID: E71.3 - Distúrbios do metabolismo de ácidos graxos

Diagnóstico: Distúrbios do metabolismo de ácidos graxos.

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: TRI-HEPTANOÍNA

Via de administração: VO

Posologia: Triheptanoína 45ml/dia (conforme orientação nutricional), 3 frascos 500ml/mês, 9 frascos 500ml/3 meses, 18 frascos 500ml/6 meses. Uso contínuo.

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: TRI-HEPTANOÍNA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não há.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TRI-HEPTANOÍNA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TRI-HEPTANOÍNA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TRI-HEPTANOÍNA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A tri-heptanoína é um TCM sintético composto 3 ácidos graxos com 7 carbonos (C7) de cadeia média e ímpar, que são extensamente hidrolisados em ácido heptanoico (e glicerol) pela lipase pancreática no intestino, servindo de substrato para a beta-oxidação e posteriormente em acetil-CoA e propionil-CoA para o ciclo de Krebs, resultando na produção de energia. No fígado, metabólitos de C7 parecem servir de substratos intermediários (também chamados de anaplerótico) na geração de corpos cetônicos (beta-hidroxipentanoato e beta-cetopentanoato), que serão utilizados como fonte de energia para os tecidos periféricos. O TCM convencional difere da tri-heptanoína por ser, geralmente, composto por ácidos graxos de 8, 10 e 12 carbonos de cadeia par, sendo sugerido que estes têm menor potencial para substituir a deficiência de compostos intermediários no ciclo de Krebs, sendo, consequentemente, menos efetivo na produção de energia (1,2,10).

Um estudo prospectivo, aberto, de fase II, com braço único e multicêntrico, patrocinado pelo fabricante da tecnologia, foi conduzido para avaliar o efeito da tri-heptanoína na manifestação de eventos agudos relacionados aos diferentes distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa (LC-FAOD), entre eles a VLCADD, após 24 semanas de tratamento. Foram incluídos indivíduos maiores de 6 meses, com diagnóstico confirmado, em tratamento estável há pelo menos 60 dias anterior à inclusão no estudo e presença de manifestações clínicas evidenciadas por níveis crônicos ou episódicos de creatina quinase (CK) elevada. Após as primeiras 4 semanas de estudo, todos os participantes em uso de TCM convencional (n=27; 93,1%), fizeram a substituição por tri-heptanoína, em dose média de 30% da ingestão calórica diária. A amostra foi composta principalmente por crianças e adolescentes (idade média 12,06; DP 13,2), contendo apenas 6 indivíduos adultos (> 18 anos) e 12 participantes com VLCADD (sem especificação de idade). Apenas 8 (5 com VLCAD, sem idade especificada) e 7 indivíduos foram considerados aptos para realizar o teste de caminhada de 12 minutos (TC12) e o teste de cicloergometria (CEG), respectivamente, medidas utilizadas para mensurar a melhora na miopatia. Ao final do período, comparado à linha de base, não houve diferença significativa no TC12 na semana 18 (mudança média (DP) 188 (322,3) metros (m) e média dos mínimos quadrados (LS) (EP) 181,9m (106,2); p = 0,087), nem no CEG na semana 24 (mudança média + 446,8 (924,6) watts e média LS 409,3 (283,7); p = 0,149). Na avaliação de qualidade de vida (n=5), houve melhora no escore de componente físico na semana 24, em relação à linha de base (média da LS + 8,9; p < 0,001). Ao todo, 18 pacientes (62%) apresentaram eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento (gastrointestinais 55%), semelhante ao observado com o uso prévio de TCM. Um paciente apresentou evento adverso grave (EAG) (gastroenterite moderada) relacionado ao tratamento e outro abandonou o estudo por evento gastrointestinal moderado (11).

Um estudo de extensão aberto e multicêntrico foi conduzido para avaliar o efeito do uso de tri-heptanoína no tratamento das LC-FAOD por até 7 anos (12). Foram incluídas 3 coortes (totalizando n=94), sendo uma (C1) de indivíduos que nunca haviam recebido tri-heptanoína e eram refratários ao tratamento dietético, outra (C2) que reuniu os indivíduos do estudo descrito acima e uma última coorte (C3) com indivíduos que receberam tri-heptanoína através de ensaios patrocinados ou programas de acesso expandido. Dos 94 indivíduos incluídos, 32 (34%) apresentavam VLCADD e 24 (25,5%) eram adultos (>18 anos). A duração média do

tratamento foi de 27,4 meses (19,9); 49,6 meses (13,6); 49,6 meses (21,4), para as coortes C1 a C3, respectivamente, enquanto as doses de tri-heptanoína representaram em média 26,9% (7,1) das calorias diárias totais totais. Os dados obtidos durante o período deste estudo foram comparados ao período anterior ao uso de tri-heptanoína, coletados por meio de revisão retrospectiva de prontuário. Quando comparado ao período pré-tratamento, a mediana da taxa total de eventos clínicos maiores (ECM) reduziu 86% (p = 0,0343) e 43% (p = 0,0347) no período total de tri-heptanoína, em C1 e C2. Para C3, como não haviam dados pré-tratamento disponíveis, não foi possível calcular a taxa total de ECM. Na avaliação final da qualidade de vida, apesar de ter sido relatado melhora nos escores dos indivíduos de C1 (2 indivíduos) e C3 (7 indivíduos), não são apresentados análise estatísticas que demonstrem se esse resultado foi significativo, em comparação ao início do estudo ou período pré-tratamento. Em torno de 70 (74,5%) participantes apresentaram EAG relacionados ao uso da tri-heptanoína e 3 interromperam o tratamento devido à EA. Cabe ressaltar que este estudo também apresenta conflito de interesse institucional e financeiro relacionado ao fabricante da tecnologia (12).
Em ambos os estudos, as informações sobre a dieta alimentar mantida pelos participantes durante o período de acompanhamento é mínima ou ausente, configurando uma importante fonte de confundimento, uma vez que o tratamento padrão da condição em tela é baseado em mudanças dietéticas.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
Tri-heptanoína	LIQ OR CT FR VD36 AMB X 500 ML + COP + ADAPT 2		R$ 25.166,65	R$ 90.599,94

* 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.

A tri-heptanoína é produzida na Alemanha e importada para o Brasil pelo laboratório Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda, na forma farmacêutica de líquido, em frasco de 500ml. A tabela acima foi elaborada com dados da tabela CMED de março de 2024 e da prescrição médica juntada ao processo, demonstrando o custo total no primeiro ano de tratamento da doença.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade para o uso da tecnologia na condição em questão, tampouco análise econômica emitida por agência reguladora nacional ou internacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado para indivíduos que apresentam especificamente o subtipo VLCADD.

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

Conclusão

Tecnologia: TRI-HEPTANOÍNA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidência científica de qualidade que demonstrem benefício clínico e segurança no uso da tri-heptanoína para indivíduos com deficiência da enzima acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa. Os estudos disponíveis, que se propuseram a avaliar a eficácia desta tecnologia, foram conduzidos em pequenas amostras de indivíduos de diferentes faixas-etárias, reuniram outros subtipos de deficiências enzimáticas, não identificaram o grupo (fenótipo) da doença em questão, nem o tratamento dietético mantido, conferindo incerteza sobre os achados.
Por fim, considera-se que, devido ao elevado custo da tecnologia pleiteada e, consequente, alto impacto orçamentário no sistema, em um cenário de benefício clínico indeterminado, um parecer diferente do emitido nesta nota técnica, significaria prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade, acarretando prováveis prejuízos indiretos à população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Vockley J. Specific fatty acid oxidation disorders. UpToDate. 2024. Topic 115918, version 9.0. Available in: https://www.uptodate.com/contents/specific-fatty-acid-oxidation-disorders?search=dist%C3%BArbios%20de%20oxida%C3%A7%C3%A3o%20de%20%C3%A1cidos%20graxos%20de%20cadeia%20longa&topicRef=111790&source=see_link
2.
3. Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Hum Genet. 2019;64(2):73-85. doi:10.1038/s10038-018-0527-7
4.
5. Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and Clinical Management of Long-chain Fatty-acid Oxidation Disorders: A Review. touchREV Endocrinol. 2021;17(2):108-111. doi:10.17925/EE.2021.17.2.108
6.
7. Pena LD, van Calcar SC, Hansen J, et al. Outcomes and genotype-phenotype correlations in 52 individuals with VLCAD deficiency diagnosed by NBS and enrolled in the IBEM-IS database. Mol Genet Metab. 2016;118(4):272-281. doi:10.1016/j.ymgme.2016.05.007
8.
9. Brasil. Lei n° 14.154 de 26 de maio de 2021. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo. Brasília, DF, 27 de maio de 2021. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.154-de-26-de-maio-de-2021-322209993
10.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Portaria GM/MS Nº 199 de 30 de janeiro de 2014. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS. Departamento de

Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 41 p. Disponível em: https://atencaobasica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202205/25141244-nt-raras-final-completa.pdf

12.

13. Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Nota Técnica Atenção ao Indivíduo Portador de Doenças Raras. Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul. 2022. 36f. Porto Alegre, RS, 2022. Disponível em: https://atencaobasica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202205/25141244-nt-raras-final-completa.pdf

14.

15. Merritt JL 2nd, MacLeod E, Jurecka A, Hainline B. Clinical manifestations and management of fatty acid oxidation disorders. Rev Endocr Metab Disord. 2020;21(4):479-493. doi:10.1007/s11154-020-09568-3

16.

17. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. Mol Genet Metab. 2020;131(1-2):23-37. doi:10.1016/j.ymgme.2020.10.001

18.

19. DOJOLVI (tri-heptanoína). [Bula]. Guarulhos: Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda; 2021.

20.

21. Vockley J, Burton B, Berry GT, et al. UX007 for the treatment of long chain-fatty acid oxidation disorders: Safety and efficacy in children and adults following 24weeks of treatment. Mol Genet Metab. 2017;120(4):370-377. doi:10.1016/j.ymgme.2017.02.005

22.

23. Vockley J, Burton BK, Berry G, et al. Triheptanoin for the treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders: Final results of an open-label, long-term extension study. J Inherit Metab Dis. 2023;46(5):943-955. doi:10.1002/jimd.12640

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudos médicos informando ser portadora de deficiência da enzima acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCADD), confirmado por meio de exame genético realizado em 2022, mas detectado após o nascimento. Por volta dos 7 anos de idade, após apresentar crises convulsivas, recebeu o diagnóstico de epilepsia, sendo submetida a trocas sucessivas de anticonvulsivante, devido a sinais clínicos e laboratoriais de intoxicação ou refratariedade. Segundo a atual médica assistente, este diagnóstico pode estar associado à sequela de crise metabólica neonatal ocasionado pela VLCADD. É ressaltado que dos 3 aos 17 anos, a parte não realizou acompanhamento com geneticista metabólico, entretanto, não fica claro se houve algum outro acompanhamento médico, com equipe de saúde multidisciplinar ou em Serviço de Referência em Doenças Raras, para o controle da VLCADD. Também não há descrição, se durante este período, o tratamento dietético foi mantido e qual foi a resposta terapêutica. Em 2022, quando recebeu o diagnóstico

de VLCADD, a parte apresentava uma crise convulsiva ao mês, cansaço crônico, câimbras ao final do dia, cefaleia, confusão mental ocasional e ausências. Diante do quadro clínico da VLCADD, a parte realizou tratamento com Tri-heptanoína por 8 meses (dose de 40ml/dia), sob indicação médica, com relato de melhora clínica e controle das manifestações (Evento 1, LAUDO8, Página 1-6). Neste contexto, é pleiteado tratamento contínuo com Tri-heptanoína (Evento 1, RECEIT9).

A VLCADD é um distúrbio de oxidação intramitocondrial de ácidos graxos, em que os lipídios de cadeia longa (12 a 18 carbonos) não podem ser metabolizados (transformados em energia) pelo organismo, resultando em produção insuficiente de energia. É uma doença hereditária e rara (DR), que integra o grupo de erros inatos do metabolismo, afetando entre 1 em 120.000 a 1 em 42.500 indivíduos (1).

Geralmente, a VLCADD é classificada em 3 grupos, que apresentam manifestações clínicas diretamente influenciadas pelo grau de deficiência enzimática (parcial ou completo), determinado pela alteração genética presente. São eles: i) forma grave de início precoce, com ocorrência de cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada, derrame pericárdico, arritmia, hipotonia e hepatomegalia, que frequentemente leva à óbito; ii) forma mais leve/intermediária, também chamada de tipo hepático, caracterizada por início tardio, menor mortalidade, miocardiopatia escassa ou ausente, presença de hipoglicemia hipocetótica e hepatomegalia induzida por infecções precedentes ou jejum prolongado durante a primeira infância; iii) forma miopática, com início na adolescência ou idade adulta e sintomas episódicos, como mialgia, cãibras/fraqueza muscular, intolerância ao exercício e/ou rabdomiólise, podendo em alguns casos ocorrer cardiomiopatia e insuficiência respiratória ou hipoglicemia (1,2).

O diagnóstico da VLCADD geralmente envolve níveis plasmáticos elevados de acilcarnitina com 14 a 20 carbonos e teste genéticos de sequenciamento de genes com deleção ou duplicação da enzima acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa, podendo ser identificado variantes mais leves ou benignas (1,3). Testes adicionais como ensaio enzimático de leucócitos ou fibroblastos e perfil de fibroblastos acilcarnitina (também chamado de sonda de oxidação de ácidos graxos) podem ser necessários quando apenas uma alteração heterozigótica for detectada ou houver níveis plasmáticos elevados e persistentes de acilcarnitina incompatíveis com o genótipo (1,3,4). Em alguns países, o diagnóstico precoce ocorre já na triagem neonatal, rastreamento recentemente aprovado para incorporação no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do SUS (5).

É importante ressaltar que, no âmbito do SUS, tanto as ações terapêuticas, como as diagnósticas aos indivíduos com DR, que incluem os erros inatos de metabolismo, condição que acomete a parte, cabe aos serviços de Atenção Especializada e de Referência em DR, conforme prevê as Diretrizes para Atenção Integral às pessoas com DR no SUS (6). No Estado do Rio Grande do Sul, o serviço de referência em erros inatos de metabolismo é o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, habilitado para este cuidado pela Portaria GM/MS nº 3253/2016 (7).

O tratamento da VLCADD é baseado em mudanças dietéticas específicas, que promovam a nutrição adequada e evitem as descompensações metabólicas. Alimentação frequente e fracionada é recomendado como medida de prevenção contra jejuns prolongados. De forma geral, a dieta deve ser rica em proteínas e carboidratos, pobre em gorduras de cadeia longa (LCG) e com maior aporte das gorduras de cadeia média (MCG) e calorias adequadas ao nível de atividade diária do indivíduo. Entretanto, esta restrição de LCG e consequente maior aporte de MCG deve ser adequada à gravidade da doença. Na doença leve e assintomática não há necessidade de substituição de LCG por MCG. Na doença moderada as LCG devem fornecer entre 15 a 20% das calorias totais da dieta (VCT), enquanto na doença grave esse aporte não deve ultrapassar 10% do VCT. Na doença grave há risco de deficiência de ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis, que deverão ser supridos através de suplementação. O

uso de suplementos de triglicerídeos de cadeia média (TCM), como fonte de MCG associado à dieta adequada são recomendados para alcançar a adequação LCG/MCG, uma vez que não há fontes alimentares de MCG livre de LCG. Já o suplemento de L-carnitina é considerado controverso (3,8,9). Indivíduos com descompensação metabólica devem buscar atendimento emergencial (1).