Nota Técnica 349027

Data de conclusão: 16/05/2025 15:52:56

Paciente

Idade: 2 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: B do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 349027

CID: E71.1 - Outros distúrbios do metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada

Diagnóstico: outros distúrbios do metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada.

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: ÁCIDO CARGLÚMICO

Via de administração: via oral

Posologia: ácido carglúmico 200 mg, administrar 1 comprimido, 2 vezes ao dia, via sonda nasogástrica, 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: ÁCIDO CARGLÚMICO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: acompanhamento multiprofissional com orientações de dieta necessária para o tratamento e metronidazol. Não há alternativa medicamentosa da mesma classe farmacológica do medicamento pleiteado.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ÁCIDO CARGLÚMICO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ÁCIDO CARGLÚMICO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ÁCIDO CARGLÚMICO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ácido carglúmico é um análogo do N-acetilglutamato (NAG), que é o cofator natural necessário para ativar a enzima carbamoil fosfato sintetase I (CPS I) no fígado. A CPS I catalisa o primeiro passo do ciclo da ureia, que converte amônia em carbamoil fosfato. A ativação dessa enzima pelo ácido carglúmico melhora a capacidade do corpo de processar e eliminar amônia através da ureia, reduzindo assim a toxicidade da amônia no sangue (hiperamonemia). Após a formação do carbamoil fosfato, este continua no ciclo da ureia para ser convertido em ureia, que é excretada pelos rins (3).
Realizamos uma busca na literatura, pela base de dados Pubmed/Medline, com os termos “carglumic acid methylmalonic acidemia”, com o filtro para estudos em humanos, para elaboração desta nota técnica. Esta busca resultou em sete estudos, sendo um ensaio clínico randomizado (4,5).
Este ensaio clínico multicêntrico, de grupos paralelos, aberto, incluiu 38 pacientes com idade menor ou igual a 15 anos com diagnóstico confirmado de acidemia propiônica ou acidemia metilmalônica. No estudo, 51,2% dos pacientes tinham acidemia metilmalônica (MMA), aproximadamente 19 dos 38 pacientes participantes apresentavam essa condição específica?. Os pacientes foram acompanhados por dois anos. O desfecho primário foi o número de admissões em emergência devido à hiperamonemia. Os desfechos secundários incluíram níveis de amônia plasmática ao longo do tempo, tempo até o primeiro episódio de hiperamonemia, biomarcadores e diferenças na duração da internação hospitalar. A média de internações (desfecho primário) foi de 6,31 no grupo ácido carglúmico e 12,76 no grupo tratamento padrão (P=0,0095). Dos desfechos secundários, as únicas diferenças significativas foram nos níveis de glicina e carnitina livre (5). Apesar de apontar para um benefício do tratamento, este estudo tem algumas limitações que devem ser citadas: trata-se de um estudo aberto e com número reduzido de pacientes. Além disso, como é destacado pelos próprios autores como uma limitação, o número reduzido de visitas ao pronto-socorro devido à hiperamonemia pode não necessariamente se correlacionar com resultados clínicos significativos.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
ÁCIDO CARGLÚMICO	200 MG COM SUS7 CT FR PLAS PEAD OPC X 60		R$ 24.869,99	R$ 174.089,93

* 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 medicamento ácido carglúmico é produzido pela empresa farmacêutica Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos LTDA. De acordo com a prescrição juntada ao processo e consulta à tabela CMED em outubro de 2024, foi elaborada a tabela acima.
Não foram identificados estudos de custo-efetividade sobre o uso de ácido carglúmico no tratamento de acidemia metilmalônica que sejam aplicáveis ao contexto brasileiro, nem em consultas realizadas a agências de saúde internacionais, como National Institute for Health Care and Excellence do governo britânico e Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health do governo canadense.
O Scottish Medicines Consortium (SMC) realizou uma avaliação completa sobre o uso do ácido carglúmico, aceitando seu uso restrito no NHS Escócia para tratar hiperamonemia em condições raras como a acidemia metilmalônica (MMA), acidemia propiônica e acidemia isovalérica. A aprovação foi baseada em evidências limitadas, que indicam que o ácido carglúmico reduz rapidamente os níveis de amônia para níveis não tóxicos, o que é crucial em situações de emergência. A análise econômica feita pelo SMC utilizou uma análise de custo-utilidade e demonstrou que o ácido carglúmico tem um custo incremental por QALY (custo por ano de vida ajustado pela qualidade) de aproximadamente £ 7.652. Este valor foi considerado custo-efetivo dentro dos limites tradicionais de aceitação para intervenções em saúde no Reino Unido, especialmente ao reduzir a necessidade de diálise e o risco de morte neonatal associado a episódios graves de hiperamonemia? (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diminuição do número de admissões em emergência devido à hiperamonemia.

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

Conclusão

Tecnologia: ÁCIDO CARGLÚMICO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há apenas um ensaio clínico randomizado (com limitações importantes) apontando para uma possível redução de internações por descompensação metabólica com o uso de ácido carglúmico em pacientes com acidemia metilmalônica. Ainda que o número de internações por descompensação possa ser considerado um desfecho relevante, não há evidências de que o medicamento pleiteado de fato mude o curso natural da doença, atualmente incurável.
Além disso, trata-se de medicamento com um custo elevado e elevado impacto orçamentário. Dessa forma, mesmo em decisão isolada, pode acarretar prejuízo indireto 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. Olaf A Bodamer. Organic acidemias: An overview and specific defects. UpToDate, Topic 2927. Version 22.0.

2. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, Dixon M, Grünert SC, Grunewald S, Haliloglu G, Hochuli M, Honzik T, Karall D, Martinelli D, Molema F, Sass JO, Scholl-Bürgi S, Tal G, Williams M, Huemer M, Baumgartner MR. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. J Inherit Metab Dis. 2021 May;44(3):566-592.

3. Häberle J. Papel do ácido carglúmico no tratamento da hiperamonemia aguda devido à deficiência de N-acetilglutamato sintase. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:327-32. DOI: 10.2147/TCRM. S12703. Epub 2011 2 de agosto. PMID: 21941437; PMCID: PMC3176164.

4. Nashabat M, Obaid A, Al Mutairi F, Saleh M, Elamin M, Ahmed H, Ababneh F, Eyaid W, Alswaid A, Alohali L, Faqeih E, Aljeraisy M, Hussein MA, Alasmari A, Alfadhel M. Evaluation of long-term effectiveness of the use of carglumic acid in patients with propionic acidemia (PA) or methylmalonic acidemia (MMA): study protocol for a randomized controlled trial. BMC Pediatr. 2019 Jun 13;19(1):195.

5. Alfadhel M, Nashabat M, Saleh M, Elamin M, Alfares A, Al Othaim A, Umair M, Ahmed H, Ababneh F, Al Mutairi F, Eyaid W, Alswaid A, Alohali L, Faqeih E, Almannai M, Aljeraisy M, Albdah B, Hussein MA, Rahbeeni Z, Alasmari A. Long-term effectiveness of carglumic acid in patients with propionic acidemia (PA) and methylmalonic acidemia (MMA): a randomized clinical trial. Orphanet J Rare Dis. 2021 Oct 11;16(1):422.

6. ácido carglúmico (Carbaglu) [Internet].Disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/carglumic-acid-carbaglu-fullsubmission-89913/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em relatório médico (Evento 1, OUT10), a parte autora, nascida em 20/08/2024, foi diagnosticada com acidemia metilmalônica. Apresenta história familiar de irmão falecido durante o período neonatal imediato pela mesma condição. A paciente nasceu bem e permaneceu em alojamento conjunto alimentando-se em seio materno sob livre demanda e coletado teste do pezinho ampliado com 18 horas de vida. Com 48 horas de vida, evoluiu com dessaturação grave, acidose metabólica importante e desconforto respiratório, sendo encaminhada a UTI neonatal. À admissão, precisou de intubação orotraqueal e ventilação mecânica, expansão volêmica e reposição de bicarbonato (pH 7,19 e bicarbonato 3,6), associado ao uso dos seguintes medicamentos: L-carnitina, metronidazol e hidroxocobalamina. Foi suspenso leite materno e indicada a dieta oligomérica à base de aminoácidos (OAC) com aumento gradativo do volume oferecido, ao controle da volemia, sem distúrbio glicêmico significativo no ambiente de UTI. No dia 24/08/2024, foi reintegrado o leite materno, associado ao uso da fórmula láctea, apresentando melhora significativa da acidemia.

Todavia, evoluiu com novo episódio de acidose metabólica no dia 01/09/2024 e taquipneia, posteriormente sendo diagnosticada com sepse neonatal no dia 04/09/2024. A paciente nasceu em Divinópolis - MG, e foi encaminhada para Porto Alegre - RS. Durante seu primeiro mês de vida, a paciente apresentou 3 episódios de descompensação metabólica acompanhados de acidemia e hiperamonemia, dois destes ainda no município de origem e outro já instalada aos cuidados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A equipe do Serviço de Genética Médica - HCPA mobilizou doação de 60 comprimidos do ácido carglúmico. Não constam informações sobre quais foram os outros medicamentos prescritos. Neste contexto, a parte autora pleiteia ácido carglúmico para o tratamento de acidemia metilmalônica.

A acidemia metilmalônica é uma das acidemias orgânicas, também conhecidas como acidúrias orgânicas, que são uma classe de erros inatos do metabolismo caracterizados pelo acúmulo de metabólitos de ácidos orgânicos anormais (e geralmente tóxicos) e aumento da excreção de ácidos orgânicos na urina. Eles resultam principalmente de deficiências de enzimas específicas nas vias de degradação de aminoácidos. A maioria das acidemias orgânicas torna-se clinicamente aparente durante o período neonatal ou no início da infância, embora existam formas mais brandas que podem não se apresentar até a adolescência ou idade adulta ou nem chegar ao atendimento médico. Após um período inicial de bem-estar, as crianças afetadas desenvolvem um episódio de acidose metabólica com risco de vida, caracterizado por um intervalo aniônico aumentado (1,2).

A acidemia metilmalônica (MMA) ou acidúria metilmalônica, é a elevação do ácido metilmalônico no sangue e/ou na urina (geralmente é observada em ambos). Isso pode ocorrer isoladamente ou em combinação com outras anormalidades bioquímicas, como elevação da homocisteína e baixa metionina. A elevação do ácido metilmalônico pode ser devido a um defeito no metabolismo da metilmalonil-coenzima A (CoA) ou cobalamina (Cbl) / vitamina B12, que são erros inatos do metabolismo classificados como acidemias orgânicas, ou podem ser causados por deficiência de Cbl na dieta. (1,2).

O tratamento visa evitar o acúmulo de substâncias tóxicas para o cérebro da criança e é de base nutricional e suplemento de vitaminas e medicamentos que podem controlar a evolução da doença e as crises agudas. Até o momento, não há tratamento curativo. Em casos de descompensação metabólica, o tratamento de suporte pode incluir fluidos intravenosos e a correção de distúrbios eletrolíticos. Em alguns casos, antibióticos como metronidazol podem ser usados para reduzir a produção de propionato por bactérias intestinais. As proteínas dos alimentos de origem animal (carne, ovo, leite e vários alimentos que contêm proteína como feijão e arroz) possuem altas quantidades destes aminoácidos, por isso não são permitidas e devem ser retiradas da dieta. Estes alimentos devem ser substituídos por fórmula metabólica especial isenta de metionina, treonina, leucina, valina e isoleucina (1,2). Ainda, o transplante de fígado pode ser considerado em alguns pacientes. Esses tratamentos devem ser individualizados conforme a gravidade da condição e as necessidades específicas de cada paciente.