Nota Técnica 351286

Data de conclusão: 21/05/2025 16:25:43

Paciente

Idade: 16 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Xangri-lá/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 351286

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: via oral

Posologia: Triheptanoína 500ml - 4 frascos/mês (24 frascos para 6 meses de tratamento). Tomar 10 ml, 6 vezes ao dia via oral.

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 e, consequentemente, seriam menos efetivo na produção de energia (1,8,10).

Em consulta às bases de dados científicas, em outubro de 2024, não foram localizados estudos que tenham avaliado a eficácia e segurança da tecnologia pleiteada na CPT1AD, condição em tela. Certamente, este cenário é consequência da baixa prevalência da doença na população mundial, levando à CPT1AD ser considerada um dos distúrbios mais raros entre os distúrbios da oxidação de ácidos graxos. Anteriormente, foi descrito que, devido ao fato da CPT1AD se manifestar com o fenótipo hepático (9), isto é com acometimento cardíaco ou muscular esquelético incomum (2), poderia ser considerada equivalente ao fenótipo da VLCADD leve ou da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD). Dessa forma, observa-se que, de forma geral, os estudos reúnem indivíduos acometidos pelos diferentes distúrbios da oxidação de ácidos graxos, a fim de alcançarem maiores tamanhos de amostra.

Nesse cenário, um estudo de extensão aberto e multicêntrico foi conduzido para avaliar o efeito do uso de tri-heptanoína no tratamento dos distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa (LC-FAOD) por até 7 anos (11). 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, 1 (1,1%) apresentou CPT1AD, 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 relatada melhora nos escores dos indivíduos de C1 (2 indivíduos) e C3 (7 indivíduos), não são apresentadas análises 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 (11) apresenta conflito de interesse institucional e financeiro relacionado ao fabricante da tecnologia. Além disso, informações sobre a dieta alimentar mantida pelos participantes durante o período de acompanhamento é limitada, configurando uma importante fonte de confundimento, uma vez que o tratamento padrão da condição é baseado em mudanças dietéticas.
Demais estudos localizados, conduzidos para avaliar o efeito da tecnologia pleiteada, restringiram-se ao fenótipo cardiomiopático dos distúrbios da oxidação de ácidos graxos, contrastando com a fisiopatologia característica da CPT1AD (12,13), ou optaram por não incluir a condição em tela, devido à raridade e gravidade do diagnóstico (14).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
Tri-heptanoína	LIQ OR CT FR VD22 AMB X 500 ML + COP + ADAPT 2		R$ 26.299,15	R$ 578.581,30

* 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 do painel CMED de outubro de 2024 e da prescrição médica juntada ao processo, considerando posologia indicada (10mL administrados 6 vezes ao dia). O custo total foi estimado para o período prescrito de 6 meses 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 CPT1AD dos distúrbios da oxidação de ácidos graxos.

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 demonstre benefício clínico e segurança no uso da tri-heptanoína para indivíduos com deficiência da enzima carnitina palmitoiltransferase 1A. Foi localizado apenas um estudo aberto não controlado, que se propôs a avaliar o efeito desta tecnologia na condição em tela, entre outros distúrbios da oxidação de

ácidos graxos, contudo foi incluído apenas um indivíduo com o diagnóstico de interesse. Além disso, este estudo apresenta amostra com ampla variação de faixa-etária, sem detalhamento sobre o tratamento dietético mantido e comparação dos resultados observados com dados retrospectivos, 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

1. Bennett MJ, Santani AB. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. 2005 Jul 27 [Updated 2016 Mar 17]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1527/

1. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. J Inherit Metab Dis. 2010;33(5):521-526. doi:10.1007/s10545-010-9076-8

1. 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

1. 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

1. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Portaria GM/MS Nº 199 de 30 de janeiro de 2014. Diretrizes para a 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

1. 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

1. Peña-Quintana L, Correcher-Medina P. Nutritional Management of Patients with Fatty Acid Oxidation Disorders. Nutrients. 2024;16(16):2707. doi:10.3390/nu16162707

1. Spiekerkoetter U, Lindner M, Santer R, et al. Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. J Inherit Metab Dis. 2009;32(4):498-505. doi:10.1007/s10545-009-1126-8

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

1. 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

1. Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, et al. Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. J Inherit Metab Dis. 2017;40(6):831-843. doi:10.1007/s10545-017-0085-8

1. Roe CR, Sweetman L, Roe DS, David F, Brunengraber H. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. J Clin Invest. 2002;110(2):259-269. doi:10.1172/JCI15311

1. 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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, EXMMED7), a parte autora possui deficiência da enzima carnitina palmitoiltransferase 1A (CPT1AD), detectada pela presença de variante em homozigose (p.His473Arg) no gene CPT1A, em investigação genética. Nos autos processuais não constam os laudos dos exames diagnósticos. É descrito histórico de hipoglicemia na infância, retardo no desenvolvimento motor e cognitivo, encefalopatia com necessidade de internação em UTI, pancreatite por hipertrigliceridemia e suspeita de intolerância hereditária à frutose tratada desde os 4 anos de idade. Atualmente, encontra-se em tratamento dietoterápico com substituição de lipídios e aumento da ingestão de carboidratos, com boa resposta, apesar de apresentar intolerância digestiva ao triglicerídeo de cadeia média. Neste contexto, é pleiteado tratamento, por seis meses, com tri-heptanoína.
A enzima carnitina palmitoiltransferase 1A (CPT1A) desempenha a função de ligar a ?arnitina ao acil-CoA graxo de cadeia longa permitindo o transporte destes através das membranas mitocondriais externa e interna. A deficiência da CPT1A (CPT1AD) é um distúrbio do ciclo da carnitina, que interfere nesse transporte, reduzindo o substrato para a beta-oxidação de ácidos

graxos e levando ao prejuízo na síntese de energia gerada por esse via metabólica. A CPT1AD é uma doença hereditária e rara (DR), que integra o grupo de distúrbios da oxidação de ácidos graxos, que são erros inatos do metabolismo. Essa doença resulta de mutações ocorridas no gene que codifica a enzima CPT1A (1,2). Programas de triagem neonatal na Austrália, Alemanha e Estados Unidos estimam uma incidência da CPT1AD cerca de 1 em 750.000 a 1 em 2.000.000 de indivíduos (3).

Na CPT1AD a falha na via de beta-oxidação pode ocasionar crises metabólicas repentinas impulsionadas por situações que demandam aumento de energia, como na presença de infecções comuns, estado febril ou jejum. As manifestações clínicas apresentadas são hipoglicemia hipocetótica e disfunção hepática, que podem progredir para insuficiência hepática aguda, encefalopatia hepática e hiperamonemia, no entanto, manifestações cardíacas são raras (1,2,4). Episódios recorrentes de descompensação metabólica podem levar ao comprometimento neurológico (1). O diagnóstico envolve níveis elevados de ?arniti?? plasmático total e livre com baixas acilcarnitinas de cadeia longa e teste genético de gene único ou painel multigênico. Sugere-se que a atividade enzimática residual varie entre 1% a 5% na maioria dos indivíduos com CPT1AD, sendo determinada pela variante patogênica detectada (1,2). 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 CPT1AD 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. A literatura científica sobre o manejo dietético específico é escassa e, geralmente, recomendada a utilização das mesmas estratégias indicadas para os alguns dos distúrbios da oxidação de ácidos graxos mais prevalentes, como a deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCADD). Dessa forma, o tratamento dietoterápico deve ser planejado e monitorado por nutricionista especializado, podendo ser menos restrito na ausência de manifestações agudas e conforme a gravidade da doença. A dieta deve ser rica em proteínas e carboidratos, pobre em gorduras de cadeia longa (LCG) (em torno de 10% da energia total) e com maior aporte das gorduras de cadeia média (MCG) (entre 10 a 25% da energia total) e com calorias adequadas ao nível de atividade diária do indivíduo. A suplementação de ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis pode ser necessária. O uso de suplementos de triglicerídeos de cadeia média (TCM), como fonte de MCG associado à dieta adequada são recomendados para fornecer substratos para a beta-oxidação e alcançar a adequação LCG/MCG, uma vez que não há fontes alimentares de MCG livre de LCG (1,8). Já o suplemento de L-carnitina é considerado controverso, devido ao risco de arritmia cardíaca e morte súbita por produção elevada de acilcarnitinas tóxicas (1,2,8,9). Indivíduos com descompensação metabólica devem buscar atendimento emergencial (1,2).