

NOTA TÉCNICA Nº 801 /2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 19ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5000609-66.2024.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 20/02/2024
- 1.5. Data da Resposta: 07/03/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 05/04/2022 – 1 ano
- 2.2. Sexo: masculino
- 2.3. Cidade/UF: Ribeirão Preto/SP
- 2.4. Histórico da doença: Acidúria Isovalérica – CID E71.3

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia:
MEDICAMENTO
Ácido Carglúmico 200mg
PRODUTO
Leu Med – 4 frascos/mês
- 4.2. Princípio Ativo: especificado acima
- 4.3. Registro na ANVISA:
Ácido Carglúmico: sim
Leu Med: não localizado registro
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: vide abaixo
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:
O paciente tem documentação detalhando o diagnóstico de um erro inato do metabolismo do grupo das acidemias orgânicas, mais especificamente uma acidemia isovalérica (IVA).

Para o seu tratamento foi prescrito o medicamento denominado ácido carglúmico e um item denominado Leu Med.

Pacientes com IVA são manejados com uma dieta baixa em proteínas. Pode ser necessária suplementação com proteína artificial restrita em leucina. O manejo medicamentoso é habitualmente feito com L-carnitina e glicina. Descompensações podem ser manejadas com dietas anabólicas.

O item Leu Med é um item dietético para dietas com restrição de leucina e enriquecido com vitaminas e minerais. Itens alimentares específicos possuem um fluxo de aquisição específico para o caso da sua necessidade junto ao governo do estadual. Não fica claro se outros fluxos foram buscados para este item. Não fica claro se há seguimento com nutricionista ou evolução de marcos do crescimento e do desenvolvimento que demandem maior papel à suplementação com proteína artificial.

O ácido carglúmico é um análogo estrutural do N-acetilglutamato (NAG), que constitui o ativador natural da carbamoil fosfato sintetase, primeira enzima do ciclo da ureia. Trata-se de medicação que reduz os níveis de amônia através da ativação da enzima Carbamoil Fosfato Sintetase (CPS 1), que transforma moléculas de amônia em carbamoil fosfato. Ele possui registro na ANVISA e possui um preço ao consumidor variando entre R\$ 10.222,03 (caixa com 15 cp de 200 mg) e R\$ 38.282,23 (caixa com 60 cp de 200 mg). A prescrição do paciente é de um total de 12 cp por dia, o que totaliza 360 cp por mês, ou seja, um custo mensal de R\$ 229.693,38 e um custo anual R\$ 2.756.320,56.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Foi realizada uma revisão da literatura em busca da melhor evidência científica sobre o uso de ácido carglúmico (AC) em pacientes com acidemia isovalérica (IVA).

Em 2011, foi publicado um primeiro relato de caso sobre o uso AC em um neonato com IVA.

Um estudo retrospectivo multicêntrico italiano publicado em 2022 envolveu 13 unidades de saúde com mais de 10 anos de experiência no tratamento de acidurias orgânicas. Os tratamentos utilizados, em ordem decrescente de frequência, foram carnitina (70%), AC (20%) benzoato de sódio (10%) e metronidazol (10%). Glicina também foi um dos itens mais prescritos para pacientes com IVA. Nenhum dos pacientes com IVA receberam AC. Em 12 unidades, AC foi usado como terapia de tratamento agudo em mais de 50% das vezes. Em 7 unidades, AC foi usado como terapia crônica em 10 a 50% dos pacientes (todos eles com outros tipos de acidúrias orgânicas). A dose utilizada nos centros variou de acordo com a idade, mas ficou entre 50 a 100 mg/Kg.dia (a dose prescrita ao paciente em questão é de 1200 mg/dia). O uso crônico do AC na série histórica permitiu reduzir o número de descompensações anuais.

Um estudo retrospectivo observacional com pacientes com acidúrias orgânicas agudamente descompensados que receberam tratamento com AC identificou que o medicamento foi eficaz para reduzir as taxas de amônia dentro de 1 a 2 dias. Não houve um grupo controle nesse estudo.

Foi encontrado apenas um ensaio clínico de fase 3 com AC. Esta publicação recrutou pacientes com acidemia propiônica e acidemia metilmalônica (ou seja, excluindo pacientes com IVA) comparou o uso de AC com e sem a terapia padrão. A terapia padrão foi definida como carnitina, metronidazol e dieta restrita em proteína. AC foi ofertado em 50 mg/Kg.dia. O desfecho primário era o número total de visitas ao pronto-socorro. Foram recrutados cerca de 33 pacientes. Houve benefício favorável ao uso de AC (6,31 visitas/ano vs 12,76; $p=0,0095$). Nesta publicação não foram avaliados outros desfechos (cognitivos, qualidade de vida, marcos do desenvolvimento) no uso crônico de AC. Sendo assim, poderia-se afirmar apenas que o uso crônico de AC foi eficaz para reduzir pela metade a ida em pronto-socorro por pacientes com acidemia propiônica e acidemia metilmalônica. Considerando o custo anual do medicamento pode-se perceber que uma análise de custo-efetividade seria muito relevante dado o desfecho em questão.

O protocolo francês sugere o uso do AC nas descompensações agudas. O protocolo inglês não menciona o uso de AC.

5.3. Parecer

- (X) Favorável com ressalvas ao Leu Med
(X) Desfavorável ao ácido carglúmico

5.4. Conclusão Justificada:

Sugere-se que o paciente tenha seguimento com equipe de nutrição especializada, como pode ser ofertado em um centro terciário para o devido seguimento e orientação nutricional.

A doença é rara e é natural que haja certa escassez de dados na literatura. No entanto, pacientes podem ser manejados cronicamente sem o uso do AC e não há evidência de eficácia do uso crônico de AC em pacientes com IVA. Ele pode ser um medicamento eventualmente utilizado em casos de descompensação aguda.

Também não há histórico clínico que indique que o paciente fracassou com outras terapias instituídas, e a adesão às medidas dietéticas com uso dos medicamentos habitualmente indicados encontra respaldo em publicações e documentos internacionais.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- () SIM, com potencial risco de vida
() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

<https://www.uptodate.com/contents/organic-acidemias-an-overview-and-specific-defects>

<https://www.orpha.net/en/disease/detail/33?name=isovaleric&mode=name>

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351606177201801/?substancia=25124>

<https://www.filiere-g2m.fr/documentation/publication/112:protocole-d-urgence-acidurie-isovalerique>

https://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-AandE_IVA_2016_884791_09092016.pdf

https://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-IVA-v4_101727_09092016.pdf

Kasapkara CS, Ezgu FS, Okur I, Tumer L, Biberoglu G, Hasanoglu A. N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. *Eur J Pediatr.* 2011;170(6):799-801. doi:10.1007/s00431-010-1362-9

Häberle J. Carglumic acid for the treatment of N-acetylglutamate synthase deficiency and acute hyperammonemia. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2012;7(3):263-271. doi:10.1586/eem.12.17

Burlina A, Bettocchi I, Biasucci G, et al. Long-term use of carglumic acid in methylmalonic aciduria, propionic aciduria and isovaleric aciduria in Italy: a qualitative survey. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(14):5136-5143. doi:10.26355/eurev_202207_29302

Valayannopoulos V, Baruteau J, Delgado MB, et al. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:32. Published 2016 Mar 31. doi:10.1186/s13023-016-0406-2

Alfadhel M, Nashabat M, Saleh M, et al. 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;16(1):422. Published 2021 Oct 11.
doi:10.1186/s13023-021-02032-8

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP