



NOTA TÉCNICA Nº 1196/2021 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5023784-94.2021.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 15/09/2021
- 1.5. Data da Resposta: 20/09/2021

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 06/10/2015 – 05 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Erro inato do metabolismo - distúrbio do metabolismo da ornitina - CID E724

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo o medicamento passou a fazer parte da terapêutica da doença em questão e com que resultados?

A doença em questão é extremamente rara. Os erros inatos do metabolismo no Brasil podem afetar de 1:125000 a 1:12000 nascidos vivos. Ravicti é um medicamento utilizado para o tratamento de doenças do ciclo da ureia em adultos e crianças, quando as doenças não podem ser tratadas apenas através de alterações na dieta. Os doentes com doenças do ciclo da ureia não eliminam os resíduos de azoto do organismo por terem déficit de certas enzimas hepáticas. No organismo, os resíduos de azoto são transformados em amônia,



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

que é prejudicial quando se acumula. Ravicti é utilizado em doentes que não têm uma ou mais das seguintes enzimas: carbamoil fosfato sintase I, ornitina carbamoil transferase, argininosuccinato sintetase, arginino-succinato ligase, arginase I e ornitina translocase. As doenças do ciclo da ureia são raras, e Ravicti foi designado medicamento órfão (medicamento utilizado em doenças raras) para várias formas da doença em 10 de junho de 2010 na Agência europeia de medicamentos. A medicação foi aprovada nos Estados Unidos pelo FDA em 2013. Não encontrado registro na ANVISA.

Os resultados incluem normalização dos níveis de amônia e melhora do desenvolvimento neurológico.

Trata-se de medicamento experimental?

A medicação é aprovada pelas agências regulatórias americana e europeia.

O medicamento tem registro na Anvisa? Houve pedido de registro não apreciado? Se sim, desde quando pende de apreciação? Houve recusa de registro pela Anvisa?

Não encontradas informações sobre solicitação, recusa ou registro na ANVISA

O medicamento requerido está incorporado ao SUS? Se negativa a resposta, esclarecer se houve proposta de incorporação (não acatada) ou de não-incorporação?

Não está incorporado nem foi avaliado

O SUS oferece alternativa de tratamento? Qual? Não. Arginina, citrulina e benzoato de sódio não constam da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME.



Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Não há medicamentos fornecidos pelo SUS.

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento - Glicerol Fenilbutirato (Ravicti)
- 4.2. Princípio Ativo: Glicerol Fenilbutirato
- 4.3. Registro na ANVISA: Não encontrado
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Arginina, citrulina, benzoato de sódio
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não
- 4.7. Custo da tecnologia:
 - 4.7.1. Denominação genérica: Glicerol Fenilbutirato
 - 4.7.2. Laboratório: comercializado pela Horizon
 - 4.7.3. Marca comercial: Ravicti
 - 4.7.3. Apresentação: 1,1g/ml
 - 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: não adquirido
 - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: importado – aproximadamente US\$ 793 mil (setecentos e noventa e três mil dólares)
- 4.9. Fonte do custo da tecnologia: pesquisa na internet.
<https://www.uol.com.br/vivabem/reportagens-especiais/medicamentos-que-custam-milhoes-de-reais/#page7>
<http://besan.com.br/os-cinco-medicamentos-mais-caros-do-mundo/#:~:text=Terceiro%20colocado%2C%20o%20Ravicti%2C%20um,mil%20por%20paciente%20ao%20ano>
- 4.10. Recomendações da CONITEC: Não avaliado



5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Conforme os relatórios apresentados, a paciente é portadora de erro inato do metabolismo com hiperamonemia, com mutação compatível com OTC (deficiência de ornitina transcarbamilase). O tratamento farmacológico da hiperamonemia consiste na administração de combinação de benzoato de sódio com fenilacetato de sódio, arginina e citrulina. A partir do controle dos níveis de amônia com essa medicação, prepara-se a conversão para o tratamento por via oral, com fenilbutirato de sódio oral ou a medicação em questão, fenilbutirato-glicerol, além de citrulina.

O fenilbutirato glicerol foi comparado ao fenilbutirato de sódio em dois estudos randomizados, sendo considerado não inferior (Smith, 2013; Diaz, 2013).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Controle dos níveis de amônia e redução da progressão dos danos sistêmicos e neurológicos

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Devido à raridade da doença, da complexidade da decisão terapêutica e do altíssimo custo do medicamento (estimado em 2019 em US\$ 793000 ao ano, devendo ser utilizado por toda a vida), sugere-se avaliação por equipe especializada, como geneticista. A descrição do quadro clínico fornecida nos documentos leva à compreensão do diagnóstico, porém não contextualiza a



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

situação atual em termos clínicos e de neurodesenvolvimento nem prognóstico no momento.

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

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

5.5. Referências bibliográficas:

- Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, Rhead W, Bartley J, Feigenbaum A, Longo N, Berquist W, Berry SA, Gallagher R, Lichter-Konecki U, Bartholomew D, Harding CO, Cederbaum S, McCandless SE, Smith W, Vockley G, Bart SA, Korson MS, Kronn D, Zori R, Merritt JL 2nd, C S Nagamani S, Mauney J, Lemons C, Dickinson K, Moors TL, Coakley DF, Scharschmidt BF, Lee B. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. Hepatology. 2013 Jun;57(6):2171-9.

- Lee B, Hahn S, TePas E. Urea Cycle disorder: management. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-management?search=glicerol%20fenilbutirato&source=search_result&selectedTitle=2~2&usage_type=default&display_rank=1#H17 [consultado em 16/09/2021]

- Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U, Berry SA, Harding CO, McCandless SE, LeMons C, Mauney J, Dickinson K, Coakley DF, Moors T, Mokhtarani M, Scharschmidt BF, Lee B. Ammonia control in children ages 2 months through 5



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. J Pediatr. 2013 Jun;162(6):1228-34,

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