

Nota Técnica 76067

Data de conclusão: 12/05/2022 17:09:32

Paciente

Idade: 71 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santiago/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 Santiago

Tecnologia 76067

CID: E83.1 - Doença do metabolismo do ferro

Diagnóstico: Doença do metabolismo do ferro

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico e laudos de exames complementares

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ASPARTATO DE ORNITINA

Via de administração: VO

Posologia: tomar 1 envelope, diluído em água, 3 vezes ao dia

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: ASPARTATO DE ORNITINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: lactulose e outros tratamentos para as causas de cirrose.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ASPARTATO DE ORNITINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 68,28

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ASPARTATO DE ORNITINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ASPARTATO DE ORNITINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O aspartato de ornitina foi submetido a diversos ensaios clínicos randomizados para avaliação de eficácia no tratamento da EH (4,5), sendo a maior parte com pequeno número de pacientes, assim como a revisões sistemáticas com metanálise (8-10). Os ensaios clínicos de forma geral indicam benefício do aspartato de ornitina em relação ao placebo em desfechos clínicos medidos através de escores de qualidade de vida e testes psicométricos, sem clara demonstração de superioridade em relação ao tratamento com lactulose. É importante salientar que foi observada grande heterogeneidade nos ensaios clínicos, devido a (1) populações heterogêneas com pacientes tratados em nível ambulatorial e hospitalar, (2) diferentes níveis de gravidade da EH (mínima, graus I, II, III e IV), (3) distintas apresentações do aspartato de ornitina (oral e endovenoso) inclusive com dosagens variadas entre os estudos, (4) não uniformização dos desfechos clínicos avaliados nos ensaios clínicos.

Essa heterogeneidade é descrita em revisões sistemáticas e metanálises (8-10) e citada no parecer da CONITEC de 2017, desfavorável à inclusão do aspartato de ornitina no SUS (3):

"As evidências demonstraram um benefício provável no uso do aspartato de ornitina em comparação à não intervenção ou placebo no tratamento da hiperamonemia decorrente de doenças hepáticas, predominantemente crônicas e presença de cirrose. Entretanto, comparado à lactulose, alternativa disponível no SUS e demais intervenções, não foi observado benefício adicional. Ao se avaliar a qualidade da evidência pelo GRADE, observou-se que para os desfechos de melhora clínica e redução da concentração de amônia no sangue, a qualidade foi considerada moderada a baixa na comparação do aspartato de ornitina com placebo e muito baixa quando comparado às demais intervenções. A presença de inconsistência foi um fator preponderante na avaliação da qualidade, uma vez que não houve uniformidade de doses e duração de tratamento entre os estudos avaliados; as populações avaliadas apresentavam gravidades distintas da doença (Grau I, II, III ou IV de EH) e considerável heterogeneidade nas estimativas de efeito." (...) "Baseando-se nos estudos analisados, conclui-se não haver diferenças em termos de eficácia e segurança entre o aspartato de ornitina e as outras alternativas terapêuticas, em especial a lactulose, que é disponibilizada pelo SUS. Deste modo, a avaliação econômica de escolha para o presente relatório foi a análise de custo-minimização comparando o aspartato de ornitina com a lactulose, medicamento dispensado pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica no SUS." (...) "os resultados não demonstraram que o aspartato de ornitina seja superior à lactulose, alternativa disponível no SUS".

Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados que tenham avaliado especificamente a situação clínica desse paciente, caracterizada como encefalopatia em pacientes já em uso de lactulose. Também não foram encontrados estudos que testaram a associação de aspartato de ornitina e lactulose frente ao tratamento padrão com lactulose. Diretriz conjunta das associações europeia e estadunidense de estudos para o fígado de 2014 (1) indica como possível o uso endovenoso de aspartato de ornitina para tratamento da EH refratária, citando que a apresentação oral seria ineficaz.

Houve publicações relevantes após a diretriz e parecer supracitados. Na revisão sistemática com metanálise de Butterworth de 2018 (7), 10 ensaios clínicos randomizados foram incluídos (884 pacientes no total), havendo melhora no estado mental nos pacientes tratados com

aspartato de ornitina em relação ao placebo, com razão de risco estatisticamente significativas para EH de todos os níveis agrupados (RR 1,36; IC95% 1,10 a 1,69); P=0,005), EH clinicamente evidente (RR 1,19; IC95% 1,01 a 1,39), e HE mínima (RR 2,15; IC95% 1,48 a 3,14; P<0,0001). Novamente, o mesmo grupo publicou uma segunda revisão sistemática em 2020, com resultados semelhantes porém desta vez avaliando somente prevenção secundária de EH clinicamente evidente (RR 0,389; IC95% 0,17 a 0,87) (8).

Uma terceira revisão sistemática que avaliou essa questão foi realizada pelo grupo Cochrane em 2019 (6) e concluiu que há potencial benefício do aspartato de ornitina na EH, inclusive com possível efeito em mortalidade, porém devido à baixa qualidade dos estudos há incerteza nessa afirmação. Em comparação à lactulose, o aspartato de ornitina não mostrou superioridade sobre a lactulose em mortalidade (RR 0,68; IC95% 0,11 a 4,17); encefalopatia hepática (RR 1,13; IC95% 0,81 a 1,57); eventos adversos graves (RR 0,69; IC95% 0,22 a 2,11); ou eventos adversos não graves (RR 0,05; IC95% 0,01 a 0,18).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: benefício indeterminado quando comparado à lactulose ou como tratamento adjunto à terapia padrão.

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

Conclusão

Tecnologia: ASPARTATO DE ORNITINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências científicas demonstram benefício do uso de aspartato de ornitina no tratamento da EH em relação ao placebo, porém sem estudos que demonstrem benefício em relação à lactulose, ou que evidenciem melhora adicional como tratamento adjunto à terapia padrão. Os estudos publicados posteriormente ao parecer da CONITEC de 2017 são relevantes, entretanto não trazem evidências científicas suficientes para contrapor a conclusão prévia desfavorável dessa comissão.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-735.

2 - Zacharias HD, Zacharias AP, Gluud LL, Morgan MY. Pharmacotherapies that specifically target ammonia for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in adults with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD012334. Published 2019 Jun 17. doi:10.1002/14651858.CD012334.pub2

3 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Aspartato de ornitina para o tratamento da hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas. Relatório de Recomendação - Março/2017. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_Ornitina_Hiperamonemia_CP

- 4 - Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol.* 2006;5(4):281-288.
- 5 - Varakanahalli S, Sharma BC, Srivastava S, Sachdeva S, Dahale AS. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(8):951-958. doi:10.1097/MEG.0000000000001137
- 6 - Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD012410. Published 2018 May 15. doi:10.1002/14651858.CD012410.pub2
- 7 - Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhail MJW. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(3):301-313. doi:10.1016/j.jceh.2018.05.004
- 8 - Butterworth RF. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis.* 2020;35(1):75-81. doi:10.1007/s11011-019-00463-8
- 9 - Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):800-812.e25. doi:10.1016/j.cgh.2019.08.047
- 10 - Butterworth RF, McPhail MJW. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs.* 2019;79(Suppl 1):31-37. doi:10.1007/s40265-018-1024-1

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de cirrose hepática secundária a hemocromatose, aguardando em fila para transplante hepático. Em decorrência da cirrose, apresenta encefalopatia hepática e já vem em tratamento com lactulose sem resposta satisfatória. Neste contexto, é pleiteado o tratamento com aspartato de ornitina.

A encefalopatia hepática (EH) é uma complicação da cirrose, caracterizada como um mal funcionamento cerebral reversível. Possui diferentes graus de gravidade e pode se manifestar com lentificação de pensamento e dificuldade de concentração, desorientação, letargia e até coma, entre outras alterações cognitivas e neurológicas. Pacientes com cirrose podem apresentar EH de forma intermitente, com recuperação completa da função cognitiva entre os episódios, ou de forma persistente, em que há melhora parcial da gravidade mas sem resolução completa dos sintomas neuropsiquiátricos da encefalopatia, usualmente em casos de hepatopatia avançada (1).

Os mecanismos da EH são complexos, incluindo a incapacidade do fígado de metabolizar algumas neurotoxinas. Uma das vias metabólicas que apresentam-se desequilibradas nessa síndrome é a dos compostos nitrogenados (que envolve uréia, amônia e aminoácidos), tendo como consequência frequente o aumento no nível circulante de amônia em pacientes cirróticos com EH. Diversas intervenções usadas para tratamento da EH tem essa rota como alvo

terapêutico, incluindo a lactulose (carboidrato não absorvível com efeito laxativo), a rifaximina (antibiótico não absorvível que reduz a produção de amônia nos cólons) e o aspartato de ornitina (composto farmacológico de sais dos aminoácidos essenciais de mesmo nome que induz o metabolismo da amônia).

A terapia da EH envolve a retirada do desencadeante (por exemplo, infecções, sangramento ou uso excessivo de diuréticos) e uso de medicamentos específicos. Para prevenção de recorrência, é essencial o tratamento da causa da cirrose (por exemplo, hepatite B ou C, etilismo). Além disso, a terapia de primeira linha envolve o uso de lactulose por via oral (2). Podem ser considerados outros tratamentos para casos refratários ao uso de lactulose e tratamento da causa base da cirrose, dentre eles o aspartato de ornitina prescrito nesse caso.