

NOTA TÉCNICA 3073**IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

SOLICITANTE: MM. JUIZ de Direito Dra. Andreyra Alcântara Ferreira Chaves

PROCESSO Nº.:02230548620198130105

CÂMARA/VARA: Vara da infância e juventude

COMARCA: Governador Valadares

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: VGO

IDADE: 05 anos

PEDIDO DA AÇÃO:Exame Exoma completo

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G409

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Requerido como prova documental pela parte ré

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG-52657

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003073

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Em [17/12/2019](#) o fármaco Ribociclibe (Kisqali) estava incluso no Rol de Procedimentos da ANS e na DUT 64? e se na mesma data o exame de sequenciamento completo dos éxons do Genoma Humano (Exoma), tinha previsão no Rol de Procedimentos da ANS e na DUT 110? Se o fármaco era para administração ambulatorial ou para uso domiciliar?

R: Os iCDK4/6 já estão consolidados na prática clínica, sendo considerados um importante marco para o tratamento das pacientes com câncer de mama HR+/HER2- localmente avançado ou metastático. Além de já

terem sido recomendados por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) pelo mundo, tais como NICE, CADTH, na Austrália, Espanha, foram, mais recentemente, incorporados ao sistema privado de saúde brasileiro, por recomendação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Apesar da análise de custo-efetividade destes medicamentos ter identificado que todos promoveriam um aumento de QALY (ganho de anos de vida ajustados com base na qualidade de vida obtida), além de demonstrarem eficácia superior aos já incorporados ao SUS, em sua apreciação inicial, a CONITEC recomendou desfavoravelmente a incorporação dessa classe. Foi apresentada a justificativa de que os estudos clínicos referentes aos medicamentos em questão ainda apresentam dados imaturos de sobrevida global e, além disso, foi avaliado que os custos do tratamento e o impacto orçamentário seriam elevados para o SUS.

Após a abertura de uma consulta pública, que ocorreu entre os dias 10 e 29 de setembro de 2021, que recebeu contribuições da sociedade sobre o tema. A partir disto, na 103ª Reunião da Conitec, em 10 de novembro de 2021, na qual ocorreu a recomendação final de incorporação do abemaciclibe, palbociclibe e do succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-

Acreditamos haver algum erro material no questionamento acima uma vez que a nota técnica em questão trata de epilepsia associada a hipotonia em criança de 05 anos e não neoplasia metastática.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

O termo Exoma refere-se ao conjunto de éxons presentes no genoma de grande parte dos seres vivos, composto por cerca de 180.000 éxons nos humanos. O genoma humano, em sua totalidade, apresenta cerca de três bilhões de pares de bases (A-T, C-G) e é constituído por regiões gênicas e intergênicas. Estima-se que na espécie

humana existam cerca de 22.000 regiões gênicas ou genes propriamente ditos, que são a base formadora das proteínas. Durante o processo evolutivo, os seres humanos herdaram um modo peculiar para a formação das proteínas. Este modo consiste em duas etapas principais em que as bases de DNA que formam os genes são transcritas em RNA e posteriormente processadas para excluir as partes chamadas íntrons e dar origem a moléculas de RNA maduras. O RNA maduro, conhecido como RNA mensageiro (mRNA), contém apenas as bases que codificarão diretamente as proteínas. Estas, por sua vez, são chamadas éxons. Ao todo, o somatório dos éxons representa aproximadamente 45 milhões de pares de bases. O Sequenciamento Completo do Exoma (SCE) consiste na análise dos éxons do DNA, que correspondem às regiões codificantes do mRNA. 4 85% das mutações causadoras de cerca de 6.000 doenças genéticas com padrão de herança mendeliano, conhecidas até o momento, ocorrem nos éxons, região analisada no SCE. Portanto, o SCE é um exame laboratorial para identificar causas genéticas de doenças ou deficiências. O SCE analisa a maioria dos genes ao mesmo tempo, sendo capaz de identificar mutações em genes responsáveis por síndromes e diagnósticos raros. Por se tratar de um exame bastante completo, que avalia cerca de 22.000 genes conhecidos até o momento, o SCE também é um exame de alto custo. Não só por sua técnica, mas também por sua extensa e complexa análise. Por este motivo quando há uma suspeita diagnóstica clara e bem direcionada e são poucos os genes associados a ela, é possível lançar mão de painéis de genes, exames também realizados pelo DLE com a mesma técnica de sequenciamento de nova geração. Estes painéis apresentam, na maioria das vezes, um menor custo e menor prazo de resultado, pois a quantidade de bases a serem sequenciadas e analisadas é menor.

A grande maioria das doenças genéticas ainda não tem tratamento disponível. O exoma é um grande teste de triagem genética,

muitas vezes útil apenas para pesquisa em universidades. **O exoma apresenta altas taxas de falso positivo, falso negativo e variantes de significado clínico desconhecido.** A utilidade do teste sequencial do exoma na conduta terapêutica de paciente é discutível, uma vez que não muda conduta e não permite nenhum benefício para o paciente. O teste sequencial do exoma não está incluído no rol da ANS.

REVISÃO DE LITERATURA

Precision in pediatric epilepsy (dados compilados)

A epilepsia em lactentes e crianças é um dos distúrbios neurológicos mais comuns e devastadores. No passado, tínhamos uma compreensão limitada das causas da epilepsia em pacientes pediátricos, então tratávamos a epilepsia pediátrica de acordo com o tipo de crise. Agora, com novas ferramentas e testes, estamos entrando na era da medicina de precisão na epilepsia pediátrica. Nesta revisão, usamos o novo sistema de classificação etiológica proposto pela Liga Internacional Contra a Epilepsia para revisar os avanços no diagnóstico da epilepsia pediátrica, descrever novas ferramentas para identificar focos convulsivos para cirurgia de epilepsia e definir síndromes epilépticas tratáveis.

Palavras-chave: encefalite autoimune; painéis de genes de epilepsia; testes metabólicos; sequenciamento completo do exoma; sequenciamento completo do genoma.

Descrevemos muitos dos avanços nos testes para encontrar a causa da epilepsia em um paciente pediátrico. À medida que o uso de NGS continua, também aumenta nossa capacidade de capturar o significado epiléptico em muitos genes que não tinham associação prévia de convulsões ou associação limitada de convulsões. Um ex-

celente exemplo é a comprovação de GABRB2, SNAP25, CACNA1E e KCNQ3 como genes epiléticos relacionados a NDD (KCNQ3 tem associação anterior com convulsões neonatais familiares benignas). Isso, por sua vez, não apenas ajudará a adaptar e aumentar as taxas de diagnóstico para painéis genéticos, mas também ajudará nossa compreensão da complexa patogênese subjacente à epilepsia mediada geneticamente.

O uso das novas ferramentas de diagnóstico começa com uma boa história e exame físico e isso pode fornecer a maior parte das informações necessárias para encontrar a causa da epilepsia em uma criança. A história e o exame também são essenciais para escolher os testes e interpretar os resultados dos testes. Uma criança com história de AVC perinatal confirmada por ressonância magnética e convulsões focais clínicas, confirmada por EEG, tem uma etiologia clara para epilepsia de início focal, um acidente vascular cerebral, e não requer testes laboratoriais adicionais para encontrar a causa das convulsões. Muitos lactentes e crianças, no entanto, não têm uma história ou características de exame físico que permitam um diagnóstico específico e esses são frequentemente os pacientes com epilepsia intratável, que (como observado acima) mais se beneficiam dos avanços no diagnóstico laboratorial. Os testes laboratoriais que agora estão disponíveis melhoraram drasticamente nossa capacidade de fazer diagnósticos específicos. As melhorias foram em mais e melhores métodos para identificar anormalidades metabólicas e anormalidades genéticas. **A explosão de novos testes representa um desafio para os médicos que cuidam de bebês e crianças com epilepsia. Os médicos precisam fazer escolhas difíceis ao escolher os testes certos, interpretar os resultados e usar as informações para fornecer um tratamento melhor e mais precoce. Essas decisões incluem considerar o custo dos testes, e pelo menos um estudo sugere que em encefalopatias epiléticas de início precoce ou epilepsia resistente**

a medicamentos, o teste genético deve ser usado no início do diagnóstico.

V – CONCLUSÕES:

- A grande maioria das doenças genéticas ainda não têm tratamento específico disponível;
- O exame apresenta altas taxas de falso positivo, falso negativo e variantes de significado clínico desconhecido;
- A utilidade do teste sequencial do exoma na conduta terapêutica de pacientes com doenças genéticas/ hereditárias ainda é discutível,
- À luz da evidência científica atual não há recomendação para realização do EXOMA como exame de rotina de pacientes com epilepsia e hipotonia muscular
- O Exoma permite classificar de forma adequada as epilepsia , identificar anormalidades metabólicas e anormalidades genéticas mas não necessariamente trará um tratamento melhor uma vez a grande maioria das doenças genéticas ainda não têm tratamento específico disponível;
- No caso tem tela o diagnóstico de epilepsia foi feito em 2018 (com um ano de vida , relatório de 13/02/2020 assinado pelo CRM 52657) e de acordo com literatura o exame (quando indicado) deve ser realizado no inicio do diagnóstico

V – REFERÊNCIAS:

- Sequenciamento completo do Exoma. <http://dle.com.br/biologia-molecular-geneticahumana/sequenciamento-completo-do-exoma>. Accessed November 18, 2015.
- Goepfert B, Lindner M, Vogel MN, et al. Noncompaction myocardium in association with type Ib glycogen storage disease. *Pathol - Res Pract*. 2012;208(10):620-622. doi:10.1016/j.prp.2012.06.007.
- Al-Shamsi A, Hertecant JL, Souid A-K Al-Jasmi FA. Whole exome sequencing diagnosis of inborn errors of metabolism and other disorders in United Arab Emirates. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):94. doi:10.1186/s13023-016-0474-3. 6. Genetics AC of M, Genomics A. Points to consider in the Clinical Application of Genomic Sequencing. http://www.acmg.net/StaticContent/PPG/Clinical_Application_of_Genomic_Sequencing.pdf. Published 2012.
- Nota Técnica 15/2017 NATS HC-UFMG
- Sharma P, Hussain A, Greenwood R. Precision in pediatric epilepsy. *F1000Res*. 2019 Feb 6;8:F1000 Faculty Rev-163. doi:10.12688/f1000research.16494.1. PMID: 30800292; PMCID: PMC6367658.

VI – DATA: 26/11/2022

NATJUS TJMG