



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1291/2019

Rio de Janeiro, 20 de dezembro de 2019.

Processo nº 5096661-20.2019.4.02.5101
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Burosumabe** (Crysvita®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos emitidos em impresso próprio (Evento1_RECEIT11_pág. 1 e Evento1_EXMMED12_pág. 1), emitidos em 25 de julho e 06 de agosto de 2019, pela médica , a Autora, nascida em 13/10/1992, desenvolveu manifestações de doença óssea aos 18 meses de vida, caracterizada como **raquitismo hipofosfatêmico**, distúrbio congênito associado a perda excessiva de fosfato pela urina, que impede a adequada mineralização esquelética, causa dores ósseas, fraqueza muscular e compromete o crescimento. A etiologia é a deficiência do gene PHEX; a **mutação foi detectada no cromossomo X**. A Autora foi acompanhada pela Prof. Maria Odete Leite no período em que morou em São Paulo, respondendo relativamente bem à suplementação de fosfato e vitamina D, mas atingiu estatura abaixo do alvo genético e teve reversão incompleta das deformidades em membros inferiores. A atual médica assistente conheceu a Autora em janeiro de 2011 e mantem a prescrição de altas doses de fosfato e vitamina D, medicamentos classicamente usados para controle da doença. Entretanto, preocupa o alto risco de depósitos de mineral (cálcio e fósforo) em tecidos não esqueléticos, como rins (cálculos) e tendões (entesite) e outros distúrbios do metabolismo mineral (hiperparatireoidismo), largamente documentado na literatura com este tratamento. Atualmente já dispõe-se de medicamento específico, o anticorpo monoclonal anti-FGF-23: **Burosumabe**. Há evidências de que o **Burosumabe** reverte a perda de fosfato e previne todas as complicações, trazendo grande melhora na qualidade de vida dos pacientes. Por esses motivos, foi recomendado que a Autora inicie o **Burosumabe** o mais breve possível. Não há PCDT que inclua o medicamento. Desta forma, foi prescrito:

- **Burosumabe** (Crysvita®)

Peso: 48kg (1mg/kg/mês)

Aplicar na dose de 1mL de 20mg/mL + 1mL de 30mg/mL

A cada 30 dias por via subcutânea, uso contínuo e por tempo indeterminado.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012, relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743, de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO

1. O termo **raquitismo** refere-se à insuficiente mineralização ou ao retardo da mineralização da matriz osteóide recentemente formada durante o processo de ossificação endocondral, na placa de crescimento. O **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X** é considerado a causa mais comum de **raquitismo hereditário**, e representa também a etiologia mais frequente dentre as doenças hereditárias que causam aumento da perda renal de fósforo. É uma doença dominante ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene PHEX, gene regulador do fosfato com homologia para endopeptidases, localizado no cromossomo X. A gravidade da doença é bastante variável. O quadro clínico das crianças com a doença é caracterizado por baixa estatura, deformidades predominantemente em membros inferiores, que se desenvolvem após o início da deambulação, alargamento metafisário, rosário raquítico, bossa frontal e alterações dentárias decorrentes de anormalidades na formação da dentina, aumento da frequência de queda dentária e formação de abscessos dentários. Diferentemente do raquitismo por deficiência de vitamina D, no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X não são observados hipotonia, miopatia, tetania ou



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

fraqueza muscular. Os pacientes apresentam altura normal ao nascer e redução da velocidade de crescimento durante os primeiros anos de vida. Nestes pacientes o déficit de altura final é decorrente do reduzido ritmo de crescimento antes do diagnóstico e da instituição terapêutica¹.

2. O tratamento do **raquitismo hipofosfatêmico** tem como objetivos principais a redução das deformidades e a melhora do ritmo de crescimento. O tratamento de crianças e adolescentes portadores da doença é realizado com a reposição de fósforo elementar e calcitriol¹.

DO PLEITO

1. O **Burosumabe** corresponde a um anticorpo bloqueador de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23)². Está indicado para o tratamento da hipofosfatemia relacionada ao cromossomo X em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade^{3,4}.

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente destaca-se que **Burosumabe** (Crysvita[®]) possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (data do registro: 25 de março de 2019).

2. Informa-se que **Burosumabe** (Crysvita[®]) está indicado^{3,4} para o manejo do quadro clínico da Autora - **raquitismo hipofosfatêmico relacionado ao X** (Evento1_EXMMED12_pág. 1).

3. No que tange à disponibilidade do medicamento pleiteado no SUS, cabe informar que **Burosumabe** (Crysvita[®]) não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro.

¹ ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Projeto Diretrizes. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X. 31 de agosto de 2004. Disponível em: < https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/raquitismo-hipofosfatemico-ligado-ao-x.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2019.

² FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Bula do medicamento Burosumabe (Crysvita[®]) fabricado por Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761068s000lbl.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2019.

³ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Novo registro de medicamento. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=crysvita-novo-registro&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5435074&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content>. Acesso em: 20 dez. 2019.

⁴ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Parecer Público de Avaliação do Medicamento – Aprovação. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351402618201899/?nomeProduto=crysvita>>. Acesso em: 20 dez. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

4. Considerando o quadro clínico da Autora (**raquitismo hipofosfatêmico relacionado ao X**), verificou-se que **para o tratamento do Raquitismo e da Osteomalácia**, o Ministério da Saúde publicou o **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)**⁵ e, por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) **disponibiliza**, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o medicamento **Calcitriol cápsula 0,25mcg** aos pacientes que perfazem os critérios preconizados pelo referido protocolo ministerial.

5. Apesar do exposto acima, a recomendação de uso do calcitriol exige a presença dos seguintes critérios, além do diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de raquitismo ou osteomalácia, para adultos sem resposta à reposição com vitamina D e cálcio:

- Dependência de vitamina D tipo I (déficit de síntese de 1,25-dihidroxitamina D);
- Dependência de vitamina D tipo II (resistência à ação da 1,25-dihidroxitamina D);
- Hipofosfatemia não hipercaleiúrica;
- Resistência à vitamina D;
- Secundário a doença hepática;
- Secundário a tumor;
- Dor óssea ou fraturas que não se consolidam⁵.

6. Tendo em vista o exposto, salienta-se que para a situação clínica apresentada pela Autora **não está prevista no PCDT a utilização do medicamento padronizado Calcitriol**.

7. Foi verificado Parecer Técnico Científico do Conselho Nacional de Justiça, emitido em agosto de 2019 pelo NATS UNIFESP-DIADEMA, no qual foi avaliado o uso do **Burosumabe** para tratamento do **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X**. Foi concluído que, considerando a importante limitação relacionada a disponibilidade, o risco de viés dos estudos disponíveis e a falta de resultados de longo prazo – essenciais para determinar o benefício clínico do uso desse medicamento para uma doença cujo principal problema é a deformidade óssea e suas consequências (dor e problemas de mobilidade, por exemplo), **há grande incerteza sobre os efeitos do Burosumabe, tanto em relação a eficácia quanto a segurança**. Essa incerteza é grande tanto para pacientes pediátricos, mas principalmente para pacientes adultos. Assim, **a evidência disponível até o momento é insuficiente para embasar qualquer conclusão sólida**. Deste modo, a recomendação é incerta, sendo que futuros estudos podem mudar qualquer conclusão dos estudos atuais⁶.

8. **Cumprir informar que o medicamento pleiteado Burosumabe até o momento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS** -

⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 451, de 29 de abril de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Raquitismo-e-Osteomalacia.pdf >. Acesso em: 20 dez. 2019.

⁶ CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA. NATS UNIFESP-DIADEMA. Parecer Técnico Científico. Burosumabe. Indicação: Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao Cromossomo X. São Paulo, agosto de 2019. Disponível em: < <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=7359dd3588147ed322fa8d836796ad5b06f2bdd6> >. Acesso em: 20 dez. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

CONITEC⁷ para o tratamento do **raquitismo hipofosfatêmico relacionado ao X**, quadro clínico apresentado pela Autora.

9. Em complemento, elucida-se que, até a presente data, não constam medicamentos fornecidos no âmbito do SUS, que possam configurar alternativas farmacológicas ao medicamento **Burosumabe** para o tratamento da Autora.

10. Em caráter informativo é importante destacar ainda que está contraindicado em bula aprovada pelo FDA (órgão sanitário norte-americano) o uso do **Burosumabe** (Crysvita[®]) em associação com fosfato oral ou análogos de vitamina D ativa e em pacientes com doença renal severa ou doença renal em estágio final. Além disso, foi observado que não deve ser iniciado o uso do **Burosumabe** se o fósforo sérico estiver maior ou igual à faixa normal para a idade do paciente². Salienta-se que na presente data não foi verificada bula aprovada pela ANVISA referente ao medicamento pleiteado Burosumabe (Crysvita[®])⁸.

É o parecer.

À 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF- RJ 22.383

MARCELA MACEDO DURAÓ
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁷ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/> >. Acesso em: 20 dez. 2019.

⁸ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp >. Acesso em: 20 dez. 2019.