



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0269/2021

Rio de Janeiro, 07 de abril de 2021.

Processo nº 5010851.09.2021.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
neste ato representado por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **1ª Vara Federal** de Itaboraí, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Burosumabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione - IEDE (Evento 1_ANEXO8, págs. 1 a 6) e (Evento 1_ANEXO9, pág. 1), emitidos 19 de fevereiro de 2021, pela endocrinologista [REDACTED], o Autor, 15 anos, história familiar de mãe com raquitismo, encaminhado ao referido instituto aos 10 anos de idade, com relato de que iniciou arqueamento de membros inferiores aos 3 anos de idade e queixas progressivas de dores nos membros a partir dos 8 anos. Foi diagnosticado aos 9 anos com **raquitismo hipofosfatêmico**. Ao chegar na unidade fazia uso há 4 meses de Calcitriol 0,25mcg/dia. Apresentava RX de membros inferiores de 07/08/2015 com deformidades: tibia e fêmur em varo, assim como irregularidade de contornos das linhas de calcificação do fêmur e tibia bilateralmente. Apresentava laboratório com fósforo sérico reduzido e fosfatase alcalina aumentada. Ao exame admissional: altura 131cm; Peso 39,8kg G3P2 de Tanner: arqueamento evidente de membros inferiores. Nas consultas posteriores evoluiu com aumento progressivo da dose de Calcitriol até 3 comprimidos por dia. Persistiram queixas de dores nos joelhos o que limitava sua mobilidade e a prática de atividade física na escola. Em novembro 2016 foi iniciado Fosfato 2 comprimidos 4x/dia, entre as refeições, uma vez que permanecia com fosfatase alcalina extremamente aumentada, fosfato sérico baixo, além de manter sintomatologia. Posteriormente necessitou do ajuste para 12 comprimidos por dia de fosfato, em 4 tomadas. Devido evidente atividade de doença, marcadores bioquímicos alterados (aumento mantido de fosfatase alcalina), foi optado por aumento de Calcitriol para 4 comprimidos/dia. Foi submetido à cirurgia corretiva ortopédica dos membros inferiores em dezembro de 2017, necessitando do uso de fixador externo por 8 meses no pós-operatório. Em abril de 2019 foi submetido à nova cirurgia ortopédica corretiva, por fratura espontânea do fêmur, necessitando de cirurgia bilateral de fêmur. Atualmente apresenta 56kg, 159cm, segue em acompanhamento no ambulatório de doenças osteometabólicas do IEDE com Calcitriol 0,25mcg - 4 comprimidos/dia; Carbonato de Cálcio 500mg - 2 comprimidos/dia; Fosfato (bibásico de sódio 0,22g + monobásico de sódio 0,03g + lactose qsp) - 12 comprimidos/dia divididos em 4 tomadas entre refeições. Teste genético para análise molecular do gene PHEX realizado em 19/10/2018 com resultado provavelmente patogênico que associado às alterações clínicas e laboratoriais (paciente com hipofosfatemia, fosfatase alcalina aumentada, taxa de reabsorção de fosfato reduzida taxa



de reabsorção de fosfato por unidade de filtração glomerular reduzida) corrobora o diagnóstico de **Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X**. Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **E55.0 – Raquitismo ativo** e **E83.3 - Distúrbios do metabolismo do fósforo**, e prescrito, em uso contínuo, o medicamento:

- **Burosumabe 20mg** (Crysvita®) – aplicar o conteúdo de 1 frasco ampola via subcutânea a cada 15 dias. OBS: dose poderá necessitar de eventuais ajustes.

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 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente 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 execução e financiamento 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 Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
7. No tocante ao Município de Rio Bonito, em consonância com as legislações supramencionadas, esse definiu o seu elenco de medicamentos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais - REMUME-Rio Bonito 2015.
8. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com **Doenças Raras**, na forma do Anexo XXXVIII.

DO QUADRO CLÍNICO



1. **A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX)** é considerada uma doença ultrarrara, cronicamente debilitante e deformante. No Brasil, a definição de doença rara estabelece que seja uma patologia que afeta até 65 indivíduos em cada 100.000 habitantes. De acordo com o website de referência em doenças raras e medicamentos órfãos OrphaNet, a HLX apresenta uma prevalência mundial de 1 – 9 casos para cada 1 milhão de habitantes. Isso equivale a 0,1 – 0,9 casos para cada 100.000 habitantes no mundo. É uma doença causada por mutações no gene regulador do fosfato com homologia às endopeptidases do cromossomo X (PHEX), que leva a perda de função do mesmo, gerando erros na detecção de fosfato e aumento dos níveis de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23). Os maiores achados clínicos na XLH são hipofosfatemia, retardo no crescimento, raquitismo e/ou osteomalácia. Anormalidades esqueléticas são sinais precoces de HLX. Fraturas, perdas auditivas, problemas dentários e osteomalácia podem aparecer além da perda de qualidade de vida associada. O tratamento convencional é realizado com administração de fosfato e vitamina D. Esta não é uma terapia com alvo no mecanismo fisiopatológico da doença, resumindo-se à tentativa de minorar a hipofosfatemia e o excesso de hormônio da paratireoide. A reposição oral de fosfato e vitamina D são insuficientes para atender aos objetivos do tratamento, não logrando alterar a densidade mineral óssea da coluna e quadril em adultos e estão associados a efeitos adversos importantes. Considera-se a possibilidade de inibição da atividade do FGF23 como uma medida terapêutica única para doenças hipofosfatêmicas causadas pelo excesso de FGF23¹.
2. O **raquitismo** é definido como a deficiência de mineralização na placa epifisária (ou placa de crescimento) na criança e geralmente se manifesta como deformidade óssea, dor óssea e velocidade de crescimento comprometido. Existem vários subtipos de raquitismo, dentre eles: o dependente de vitamina D (defeitos do metabolismo da vitamina D), o nutricional (causado pela deficiência nutricional de vitamina D e/ou cálcio e/ou fosfato) e o **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X** (tipo de raquitismo resistente ao tratamento com vitamina D, secundário à perda renal de fosfato) chamado também de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X¹.
3. O tratamento da HLX busca promover o crescimento, melhorar os sinais radiológicos e histológicos de raquitismo e osteomalácia, reduzir as dores em ossos ou articulações e prevenir (ou pelo menos reduzir) as deformidades esqueléticas. Na ausência de um tratamento específico para a doença, o tratamento convencional, realizado com administração de metabólitos orais de fosfato e vitamina D, tem por objetivo reduzir as deformidades e melhorar o ritmo de crescimento dos pacientes acometidos pela doença¹.

DO PLEITO

1. O **Burosumabe** é um anticorpo (IgG1) monoclonal recombinante humano que se liga ao fator de crescimento do fibroblasto-23 (FGF23), inibindo a sua atividade. Ao inibir o FGF23, aumenta a reabsorção tubular do fosfato dos rins e aumenta a concentração sérica da 1, 25 dihidroxi-Vitamina D². Está indicado para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – Relatório de Recomendação Medicamento N° 594. Fevereiro/2021 – Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210222_Relatorio_594_burosumabe_HLX_HMV.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2021

²Bula do medicamento Burosumabe (Crysvita®) por Piramal Healthcare UK Limited. Disponível em:

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_pt.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2021.



(Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X; sigla em inglês XLH, X-linked hypophosphatemia) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade³.

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se ao Autor, 15 anos, diagnosticado aos 9 anos com **raquitismo hipofosfatêmico, uma doença ultrarrara**. Teste genético para análise molecular do gene PHEX realizado em 19/10/2018 com resultado provavelmente patogênico que associado às alterações clínicas e laboratoriais corrobora o diagnóstico de **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X**. Atualmente apresenta 56kg, 159cm, segue em acompanhamento no ambulatório de doenças osteometabólicas do IEDE com Calcitriol 0,25mcg; Carbonato de Cálcio 500mg; Fosfato (bibásico de sódio 0,22g + monobásico de sódio 0,03g + lactose qsp). Foi indicado em uso contínuo, o medicamento **Burosumabe 20mg** (Crysvita®) - (Evento 1_ANEXO8, págs. 1 a 6) e (Evento 1_ANEXO9, pág. 1).

2. Neste ponto, cumpre informar que o medicamento pleiteado **Burosumabe possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e **está indicado**³, para o tratamento do quadro clínico apresentado pelo Autor – **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X**, conforme descrito em documento médico (Evento 1_ANEXO8, págs. 1 a 6).

3. Quanto a disponibilidade na rede pública, informa-se que o pleito **Burosumabe** recentemente foi incorporado pelo SUS para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), conforme disposto na Portaria SCTIE/MS Nº 1, de 19 de fevereiro de 2021¹. Acrescenta-se que, de acordo com o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011⁴, **há um prazo de 180 dias, a partir da data da publicação, para efetivar a oferta desse medicamento no SUS. Portanto, o medicamento Burosumabe ainda não está disponível para o tratamento de pacientes com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X no SUS, no âmbito do Município de Rio Bonito e Estado do Rio de Janeiro.**

4. Para o tratamento do **Raquitismo**, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia⁵. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) atualmente disponibiliza, através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o medicamento Calcitriol 0,25mcg (cápsula).

5. Em consulta realizada ao Sistema Informatizado de Gerenciamento de Medicamentos Especializados (SIGME) da SES/RJ e ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) consta que o Autor não está cadastrado no CEAF para a retirada do medicamento padronizado.

³AGÊNCIA 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: 06 abr. 2021

⁴BRASIL Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no sistema único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm>. Acesso em: 06 abr. 2021.

⁵BRASIL. 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: 06 abr. 2021



6. Assim, considerado que o Autor faz uso do Calcitriol 0,25mcg, para o acesso ao medicamento disponibilizado no CEAF prescrito ao tratamento do Autor, estando o mesmo dentro dos critérios para dispensação, e ainda cumprindo o disposto nas Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS e nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS, a representante legal Autor **deverá efetuar cadastro do Requerente no CEAF**, através do comparecimento à Secretaria Municipal de Saúde de Rio Bonito, situada à Rua Getúlio Vargas, 691 – Centro Tel: (21) 2734-0610, munida da seguinte documentação: Original e Cópia de Documento de Identidade ou da Certidão de Nascimento, Cópia do CPF, Cópia do Cartão Nacional de Saúde/SUS, Cópia do comprovante de residência, Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME), em 1 via, emitido há menos de 60 dias, Receita Médica em 2 vias, com a prescrição do medicamento feita pelo nome genérico do princípio ativo, emitida há menos de 60 dias. *Observar que o laudo médico será substituído pelo Laudo de Solicitação que deverá conter a descrição do quadro clínico do paciente, menção expressa do diagnóstico, tendo como referência os critérios de inclusão previstos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT do Ministério da Saúde, nível de gravidade, relato de tratamentos anteriores (medicamentos e período de tratamento), emitido há menos de 60 dias e exames laboratoriais e de imagem previstos nos critérios de inclusão do PCDT.*
7. Acrescenta-se ainda que **hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX)** é considerada uma doença ultrarrara. Nesse sentido, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁶ tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.
8. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras. Para a doença em questão foi publicado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia, através da Portaria N° 451, de 29 de abril de 2016.⁷
9. Quanto ao questionamento sobre a *existência de insumos similares disponíveis para fornecimento gratuito e indicados para o quadro clínico do autor*, informa-se que atualmente na lista oficial de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município de Rio Bonito e do Estado do Rio de Janeiro, não constam medicamentos similares, que possam representar substitutos farmacológicos que possuam o mesmo mecanismo de ação do medicamento pleiteado **Burosumabe**.

⁶BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 06 abr. 2021.

⁷BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria N° 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: 06 abr. 2021



10. No que concerne ao valor do pleito **Burosumabe**, no Brasil para um medicamento ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)⁸.

11. De acordo com publicação da CMED⁹, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

12. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, o **Burosumabe 20mg** (Crysvita[®]) SOL INJ CT FA VD X 1ML possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 38490,05 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 29851,34, para o ICMS 20%¹⁰.

É o parecer.

A 1ª Vara Federal de Itaboraí, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

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

⁸BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmmed/apresentacao>>. Acesso em: 06 abr. 2021.

⁹BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORTMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 06 abr. 2021.

¹⁰BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA_CONFORTMIDADE_2020_10_v1.pdf/7b88a38f-1b2f-4768-b589-f62b4beb1762>. Acesso em: 06 abr. 2021.