

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0459/2021

Rio de Janeiro, 20 de maio de 2021.

Processo nº 5000842-49.2021.4.02.5113,
ajuizado por

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

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente Parecer Técnico foram considerados os documentos médicos acostados em Evento 1_ANEXO8_Páginas 1/3 e Evento 1_ANEXO9_Página 1, por este Núcleo considera-los suficientes para apreciação do pleito.

2. De acordo com o laudo e receituário médicos emitidos em impresso próprio pela geneticista em 19 de abril de 2021 e 16 de abril de 2021 (Evento 1_ANEXO8_Páginas 1/3 e Evento 1_ANEXO9_Página 1), a Autora tem **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante**, diagnosticado na adolescência e confirmado geneticamente em dezembro de 2020, com identificação através de mutação no gene *PHEX*, classificada como patogênica.

3. A médica assistente relata que a Autora iniciou com dores principalmente em membros inferiores desde a infância, de forte intensidade, após esforço físico. Por vezes a dor era tão intensa que chegava a perder a consciência. Evoluiu com quedas frequentes, dificuldade de ganho estrutural e aos dois anos de idade foi observado arqueamento das pernas e alargamento dos punhos. Foi identificado, geno varo, corrigido cirurgicamente aos quatro anos de idade. Posteriormente a deformidade voltou. Aos 14 anos foi aventada a hipótese de raquitismo e prescrito hormônio do crescimento, hormônio tireoideano e vitamina D com conseqüente ganho estrutural e menarca aos 15 anos. Foi sugerida realização de nova cirurgia para a correção da deformidade dos membros inferiores, o que na época não ocorreu e recebeu alta deste acompanhamento aos 18 anos de idade. Aos 23 anos sofreu uma queda e fraturou a tíbia e a fíbula, bilateralmente. Foi submetida a cirurgia para correção da fratura e alinhamento dos ossos, entretanto, com o passar do tempo, a deformidade voltou (menos intensa).

4. Aos 35 anos foi iniciado tratamento convencional para o raquitismo hipofosfatêmico: vitamina D, cálcio e fórmula contendo fósforo. Apesar do tratamento, a doença evoluiu e ocorreram fraturas na mão (duas vezes) e uma fissura no pé após torção, dores generalizadas de moderada a forte intensidade, cansaço muscular, baixa estatura, abscesso dentário, perda de sete dentes após trauma, artrose no joelho direito e nas articulações das mãos, com dificuldade para a movimentação e diminuição da força. O conjunto destas manifestações, apesar

do tratamento convencional, prejudicou a qualidade de vida da Autora, que vem evoluindo com insônia, muitas vezes deflagradas pelas dores e estresse emocional.

5. A Autora apresenta baixa estatura – 1,46m, peso de 54kg e perímetro cefálico de 54cm. Deformidade em valgo de membros inferiores, mais acentuada à esquerda. Os resultados dos exames complementares mais recentes apontam para desmineralização óssea, rizartrose nas mãos, artrose em joelho direito, perda auditiva neurossensorial leve em ambas orelhas, diminuição do fósforo sérico e aumento da fosfatase alcalina e da fosfatase alcalina óssea específica e perda óssea alveolar dentária generalizada. Foi participada que a Autora apresenta grande intolerância ao uso da fórmula de fósforo. Após uso contínuo, apresentou esofagite e gastrite, o que limitou bastante o uso deste tratamento. Diante o exposto, a médica assistente indica à Autora:

- **Burosumabe 30mg/mL + Burosumabe 20mg/mL** – Aplicar 50mg por via subcutânea de 4 em 4 semanas. Devido ao volume total de 2mL, aplicar 1mL de cada vez, em seringas diferentes.

Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **E83.3 – Distúrbios do metabolismo do fósforo.**

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. 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. 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. 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* localizado no cromossomo X. A gravidade da doença é bastante variável, mesmo entre membros da mesma família. Na sua forma mais leve, a doença pode apresentar-se apenas com hipofosfatemia, sem que as alterações ósseas estejam presentes. O quadro clínico das crianças com a doença é caracterizado por baixa estatura, deformidades predominantemente em membros inferiores (genu varum ou genu valgum), 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. 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 ligado ao X** 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 doença².

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 D³. Está indicado para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X

¹ AMBCFM – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X. Disponível em: <https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/raquitismo-hipofosfatemico-ligado-ao-x.pdf>. Acesso em: 19 mai. 2021.

² BRASIL. 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 Nº 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: 19 mai. 2021

³ Bula 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: 19 mai. 2021.

(Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X; sigla em inglês XLH, X-linked hypophosphatemia) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se a Autora com **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante**, diagnosticado na adolescência e confirmado geneticamente com identificação de mutação no gene *PHEX*. Foi relatado tratamento prévio com hormônio do crescimento, hormônio tireoideano, vitamina D, cálcio e fórmula contendo fósforo. Entretanto, apesar do tratamento, a doença evoluiu. Atualmente os resultados dos exames complementares mais recentes apontam para desmineralização óssea, rizartriose nas mãos, artrose em joelho direito, perda auditiva neurosensorial leve em ambas orelhas, diminuição do fósforo sérico e aumento da fosfatase alcalina e da fosfatase alcalina óssea específica e perda óssea alveolar dentária generalizada. Foi participada que a Autora apresenta grande intolerância ao uso da fórmula de fósforo. Após uso contínuo, apresentou esofagite e gastrite, o que limitou bastante o uso deste tratamento. Diante o exposto, a médica assistente indica à Autora: **Burosumabe 30mg/mL + Burosumabe 20mg/mL** – Aplicar 50mg por via subcutânea de 4 em 4 semanas. Devido ao volume total de 2mL, aplicar 1mL de cada vez, em seringas diferentes.

2. Insto posto, cumpre-se informar que o medicamento pleiteado **Burosumabe possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e está indicado^{3,4}, para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora – **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-dominante**, conforme descrito em documento médico (Evento 1_ANEXO8_Páginas 1/3).

3. Quanto ao fornecimento através do SUS, apesar da CONITEC ter avaliado o **Burosumabe** para o tratamento de **hipofosfatemia ligada ao cromossomo X** em adultos e crianças, a Comissão decidiu incorporar apenas o **Burosumabe** para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X **em crianças** conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e não incorporar o Burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme disposto na Portaria SCTIE/MS Nº 1, de 19 de fevereiro de 2021², inviabilizando que a Requerente receba o referido medicamento pela via administrativa.

4. Os membros da CONITEC presentes na 94ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2021, consideraram que os benefícios clínicos do tratamento foram mais acentuados na população pediátrica apresentando desfechos consistentes².

5. 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).

6. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) consta que a Autora solicitou cadastro no CEAF no dia 19 de abril de 2021 para

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: 19 mai. 2021.

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: 19 mai. 2021.

recebimento do medicamento padronizado Calcitriol 0,25mcg (cápsula), com *status* atual “aguardando avaliação”.

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 2016⁷.

9. Em atendimento ao Despacho/Decisão Judicial (Evento 3), acrescenta-se que:

- *A medicação requerida encontra-se registrada junto à ANVISA? É comercializada em território nacional?* A resposta para ambos os questionamentos é sim.
- *A medicação é indicada para o tratamento da enfermidade informada?* Questionamento respondido no item 2 desta Conclusão.
- *A medicação em questão encontra-se inserida em algum dos protocolos de tratamento do SUS? Em caso negativo, há previsão de alternativa terapêutica?* Questionamento respondido no item 3 desta Conclusão. Em complemento, informa-se que atualmente na lista oficial de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município de Paraíba do Sul 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**.
- *O medicamento possui congêneres ou genéricos disponíveis no mercado nacional ou internacional?* A resposta para esse questionamento é não.
- *Há registro da eficácia do medicamento pretendido na literatura médica?* Um estudo clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avalia a eficácia de **Burosumabe**, em adultos com **hipofosfatemia ligada ao X**, demonstrou que o **Burosumabe** é um novo tratamento terapêutico para adultos com **hipofosfatemia ligada**

⁶BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria n° 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 19 mai. 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: 19 mai. 2021.

ao X⁸. Contudo, estudos maiores com nível de evidencia robusta não foram localizados nas bases científicas.

- *O medicamento pretendido pela parte autora é fornecido pelo SUS? Em caso positivo, qual dos entes públicos (União, Estados e Municípios) é responsável diretamente por sua distribuição?* Questionamento respondido no item 2 desta Conclusão.
- *Caso não fornecido pelo SUS, há alternativas à utilização do medicamento ou do tratamento pretendido pela parte autora?* Até a presente data, não constam medicamentos fornecidos no âmbito do SUS que possam configurar alternativas farmacológicas ao medicamento **Burosumabe** no tratamento da Autora.

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)⁹.

11. De acordo com publicação da CMED¹⁰, 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, considerando o ICMS de 20% para o estado do Rio de Janeiro, tem-se¹¹.

- **Burosumabe 20mg** – preço de fábrica R\$ 37.285,72 e preço de venda ao governo R\$ 29.795,02;
- **Burosumabe 30mg** – preço de fábrica R\$ 55.928,53 e preço de venda ao governo R\$ 44.692,49

É o parecer.

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

GABRIELA CARRARA
Farmacêutica

CRF-RJ 21.047
ID:5083037-6

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

MARCELA MACHADO DURAQ
Assistente de Coordenação

CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

⁸ INSOGNA K.L., BRIOT K., IMEL E.A., et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1383-1393. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947083/>>. Acesso em: 19 mai. 2021.

⁹ BRASIL 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/cmed/apresentacao>>. Acesso em: 19 mai. 2021.

¹⁰ BRASIL. 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_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 19 mai. 2021.

¹¹ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos/>>. Acesso em: 19 mai. 2021.