

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0604/2021

Rio de Janeiro, 30 de junho de 2021.

Processo nº 5007425-38.2021.4.02.5117,
ajuizado por [REDACTED]
neste ato representada por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **2ª Vara Federal** de São Gonçalo, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro quanto ao medicamento **Bitartarato de Cisteamina 50mg** (Cystagon®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com o documento médico (Evento 1_EXMMED12_Páginas 1/5) emitido em impresso próprio, pela médica [REDACTED] ([REDACTED]) em 10 de maio de 2021, a Autora apresenta diagnóstico de **cistinose nefropática**, doença rara, sistêmica e grave que cursa com acometimento de vários órgãos levando a deficiência de função dos mesmos e que se manifesta por volta do primeiro ao segundo ano de vida. A Autora em questão já apresenta comprometimento renal, com **síndrome de Fanconi severa**, com diagnóstico confirmado por exame genético.

2. Necessita de tratamento com **Bitartarato de Cisteamina**, único medicamento disponível para a doença. Não existem similares no SUS e o fármaco ainda não tem registro na ANVISA, apesar de já ser aprovado pela agência americana – *Food and Drug Administration* (FDA) desde 1994. Da mesma forma é aprovado como droga órfã para tratar **cistinose** na agência reguladora europeia – EMA. Portanto, não se trata de medicamento experimental.

3. Foi participado pela médica assistente a extrema necessidade de iniciar imediatamente o tratamento com **Bitartarato de Cisteamina** na dose de **1,3 g/m²** de superfície corporal, dividido em 4 doses diárias (a cada 6 horas) por tempo indeterminado. Sem este medicamento a Autora irá apresentar insuficiência renal crônica com necessidade de diálise e transplante renal, além do acometimento grave de outros órgãos, incluindo neurológico com depósitos de cristais de cistina no tecido cerebral determinando



acometimento neurológico progressivo e grave, atrofia muscular progressiva inclusive da musculatura da deglutição e respiratória, diabetes *mellitus*, acometimento hepático, e alterações endocrinológicas.

4. Apesar de sua falta não representar risco imediato a vida, o não fornecimento do medicamento à Autora, incorre num equívoco sem proporções com dano irreversível à saúde da mesma.

5. Em Evento 1_EXMMED11_Página 1, encontra-se receituário médico emitido em impresso e profissional supramencionados em 27 de abril de 2021, indicando à Autora:

- **Bitartarato de Cisteamina 50mg** (Cystagon®) – 02 cápsulas de 6 em 6 horas (uso contínuo).

6. Acostado no Evento 1_EXMMED10_Páginas 1/3, encontra-se exame laboratorial em impresso do Mendelics Análise Genômica, liberado em 08 de abril de 2021 evidenciando homozigose no gene CTNS. As variantes patogênicas em homozigose ou em heterozigose composta no gene CTNS causam **cistinose**, um distúrbio caracterizado pelo acúmulo lisossomal de cistina.

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 nº 007 de 25 de janeiro de 2018 da Secretaria Municipal de Saúde da Cidade de São Gonçalo dispõe sobre a relação dos medicamentos que farão parte da grade de medicamentos da rede de atenção básica, os quais deverão estar disponíveis nas Unidades Básicas de Saúde, a saber, a REMUME – São Gonçalo.

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 **cistinose nefropática** é uma doença rara, autossômica recessiva, com incidência de 1:100.000 - 200.000 nascidos vivos, decorrente de mutações no gene CTNS que codifica a **cistinosina**, proteína transportadora da cistina do lisossomo para o citosol das células. Com a disfunção da **cistinosina**, há acúmulo intralissossomal de cistina, que, por sua baixa solubilidade, leva à formação de cristais em diferentes órgãos, bem como sua disfunção. Na infância, primeiramente, os rins são afetados com a **síndrome de Fanconi**, e ocorre frequentemente hipotireoidismo e acometimento gastrointestinal e ocular. O comprometimento glomerular geralmente torna-se aparente entre 2 e 5 anos de idade, com proteinúria, e resulta em doença renal crônica terminal (DRCT) por volta de 10 anos de idade. Na segunda e terceira décadas de vida, os pacientes apresentam acometimento de outros órgãos, como pâncreas, musculatura esquelética, fígado, sistema nervoso central e hipogonadismo no sexo masculino¹.

2. Apesar de grave, a doença tem tratamento específico com **cisteamina**, medicamento depletor dos estoques de cistina, que retarda a evolução para doença renal crônica e o desenvolvimento de comprometimento extrarrenal. Quanto mais precoce o início do tratamento específico, melhor a evolução dos pacientes¹.

3. A **síndrome de Fanconi** é um distúrbio complexo na reabsorção do túbulo proximal e, por isso, a acidose tubular renal é apenas uma das alterações do transporte tubular neste segmento do néfron. Os pacientes com **síndrome de Fanconi** apresentam aminoacidúria, fosfatúria, glicosúria, proteinúria, poliúria e acidose metabólica hiperclorêmica. Devido aos múltiplos distúrbios nos transportadores do túbulo proximal, estes indivíduos podem apresentar também **cistinose**, tirosinemia, galactosemia e síndrome

¹ VAISBICH, M.H.; et al. Abordagem multidisciplinar para pacientes com cistinose nefropática: modelo para atendimento em uma doença renal rara e crônica. Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2019;41(1):131-141. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbn/a/QfpffBHKbpk5FkkMF6XdKBG/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em 30 jun. 2021.



de Lowe, ou seja, estas crianças apresentam um grupo heterogêneo de doenças, cujos genes estão mapeados em muitas regiões cromossômicas².

DO PLEITO

1. O **Bitartarato de Cisteamina** (Cystagon[®]) está indicado no tratamento da cistinose nefropática comprovada. A **Cisteamina** reduz a acumulação de cistina em determinadas células (por exemplo leucócitos, músculo e hepatócitos) nos doentes com cistinose nefropática e, quando o tratamento é efetuado precocemente, atrasa o desenvolvimento da insuficiência renal³.

III – CONCLUSÃO

1. Em síntese, trata-se de Autora com **cistinose nefropática**, já apresentando comprometimento renal, com **síndrome de Fanconi severa** e diagnóstico confirmado por exame genético. Apresenta solicitação médica de tratamento com **Bitartarato de Cisteamina**, que, apesar de sua falta não representar risco imediato a vida, o não fornecimento do medicamento à Autora, incorre num equívoco sem proporções com dano irreversível à saúde da mesma.

2. Neste sentido, cabe destacar que o pleito **Bitartarato de Cisteamina 50mg** (Cystagon[®]), atualmente, não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁴, e portanto, não está elencado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)⁵, assim como não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componente Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de São Gonçalo e do Estado do Rio de Janeiro.

3. Ressalta-se que seu uso no tratamento da **cistinose nefropática** foi aprovado pelas agências Européia (EMA)³ e Americana (FDA)⁶ de medicamentos, em 1997 e 1994, respectivamente, não se tratando, assim, de terapia experimental.

² SOEIRO E.M.D; HELOU, C.M.B. Aspectos clínicos, fisiopatológicos e genéticos das tubulopatias hereditárias na infância. J Bras Nefrol 2015;37(3):385-398. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/jbn/a/PXV9tjL5vpkbWj74VRVLh6z/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em 30 jun. 2021.

³ Europe Medicines Agency (EMA). Mercaptamine bitartrate (Cystagon[®]). Disponível em:

<<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cystagon>>. Acesso em: 30 jun. 2021.

⁴ ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos – Medicamentos. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/?substancia=26499&monodroga=S>>. Acesso em: 30 jun. 2021.

⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2021.

⁶ Food and Drug Administration (FDA). Cysteamine Bitartrate (Cystagon[®]). Disponível em:

<<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020392>>. Acesso em: 30 jun. 2021.



4. De acordo com a síntese de evidências (CONITEC), a **Cisteamina** ajuda a manter a função glomerular renal, melhora o crescimento e a qualidade de vida, sendo considerada o tratamento de escolha para a **cistinose nefropática**^{7,8}.

5. Segundo as bases de dados científicas, a **Cisteamina** por via oral é o único medicamento específico para o tratamento da **cistinose** e o seu uso em longo prazo, em pacientes com início precoce do tratamento e boa adesão a ele, atrasa a progressão para a doença renal terminal⁹. Dessa forma, o referido medicamento **está indicado para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora**.

6. Considerando que o pleito **Bitartarato de Cisteamina 50mg** (Cystagon[®]), trata-se de **medicamento importado**, cumpre acrescentar que a importação de bens e produtos, incluindo os não registrados no Brasil, é autorizada por meio da RDC nº 208, de 05 de janeiro de 2018¹⁰. Contudo, a autorização e entrega ao consumo se restringe aos produtos sob vigilância sanitária, que atendam às exigências sanitárias dispostas na referida portaria e legislação sanitária pertinente. Sendo assim, cabe esclarecer que a aquisição de bens e produtos importados sem registro na ANVISA passa por um processo complexo que exige um determinado tempo, devido aos trâmites legais e sanitários exigidos.

7. Impende esclarecer que **não há correspondente genérico** do medicamento em questão, assim como **não há substâncias/medicamentos disponíveis no Brasil** que sejam específicos para o tratamento da **cistinose**, tal como a **Cisteamina**.

8. Quanto aos tratamentos disponibilizados pelo SUS, não existe até o momento, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da **cistinose**¹¹. Assim, não há uma lista padronizada de tratamentos. No SUS, é fornecido tão somente o tratamento sintomático de suporte para os pacientes com essa doença, o qual irá depender das comorbidades ou complicações decorrentes dela como diabetes, insuficiência renal, hipotireoidismo, desequilíbrio de eletrólitos, entre outros⁷.

9. Elucida-se que a **cistinose nefropática** é uma **doença rara**. 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, através da Portaria nº

⁷ CATES – Centro Colaborador do SUS – Avaliação de Tecnologias e excelência em Saúde. Cisteamina para o tratamento da cistinose. Disponível em: <<http://www.cates.org.br/cisteamina-para-o-tratamento-da-cistinose-2/>>. Acesso em: 30 jun. 2021.

⁸ CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Síntese de Evidências. Cisteamina para o tratamento da cistinose. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_Cystagon_Cistinose.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2021.

⁹ Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(4):571-578. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6931717/>>. Acesso em: 30 jun. 2021.

¹⁰ BRASIL. Imprensa Nacional. Diário Oficial da União. Resolução RDC Nº 208, de 05 janeiro de 2018. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/1652079/do1-2018-01-08-resolucao-rdc-n-208-de-5-de-janeiro-de-2018-1652075>. Acesso em: 30 jun. 2021.

¹¹ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#D>>. Acesso em: 30 jun. 2021.



199, de 3 de janeiro de 2014. Ficou estabelecido que tal política¹² 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.

10. Ademais, a Portaria SCTIE-MS nº19 de 26 de maio de 2015, aprova a priorização de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, onde a **cistinose** compõe o Eixo I – erros inatos do metabolismo.

11. Insta mencionar que o medicamento pleiteado ainda **não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)¹³ para o tratamento do quadro clínico da Autora.

12. Por fim, é importante ressaltar que, tendo em vista o caráter genético da doença a Autora, o medicamento pleiteado não tem a capacidade de promover a cura. Entretanto, a ação da Cisteamina retarda a evolução para doença renal crônica e o desenvolvimento de comprometimento extrarrenal¹.

13. Quanto ao preço dos medicamentos, no Brasil, considerando as regras atualmente vigentes, antes que um medicamento possa 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)¹⁴.

14. De acordo com publicação da CMED¹⁵, 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.

¹²BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 30 jun. 2021.

¹³Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 30 jun. 2021.

¹⁴BRASIL 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: 30 jun. 2021.

¹⁵BRASIL. 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: 30 jun. 2021.



Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

15. Apesar do exposto acima, o medicamento pleiteado **Bitartarato de Cisteamina 50mg** (Cystagon[®]) por se tratar de medicamento importado, não apresenta preço estabelecido pela CMED¹⁶.

É o parecer.

À 2ª Vara Federal de São Gonçalo, 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



MARCELA MACHADO 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

¹⁶BRASIL 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_CONFORMIDADE_2020_10_v1.pdf/7b88a38f-1b2f-4768-b589-f62b4beb1762>. Acesso em: 30 jun. 2021.

Secretaria de
Saúde



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde