



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0692/2021

Rio de Janeiro, 22 de julho de 2021.

Processo nº 5002843-95.2021.4.02.5116,
ajuizado por [REDACTED]
[REDACTED] neste ato representada por
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 1ª **Vara Federal** de Macaé, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Ácido Carglúmico** (Carbaglu®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos médicos emitidos em impresso próprio pela médica [REDACTED] [REDACTED] em 10 de maio de 2021 (Evento 1_ANEXO2_Páginas 3/5), a Autora é portadora de **distúrbio do ciclo da uréia por deficiência da enzima carbamoilfosfato sintetase I – CPS I**, doença genética, de caráter permanente e sem cura.

2. Foi participado que a Autora já apresenta sinais e sintomas, como **atraso global do desenvolvimento**, uma vez que o acúmulo de amônia é tóxico para o sistema nervoso central. A médica assistente destaca que a hiperamonemia é uma condição ameaçadora a vida, que pode afetar pacientes em qualquer idade.

3. A Autora necessita de uma dieta com restrição de proteína, suplementação de aminoácidos essenciais, além de macro e micronutrientes para atingir as necessidades diárias. A não oferta de uma dieta específica leva ao quadro de desnutrição grave e ao risco de intoxicação por níveis aumentados de amônia. Entretanto, a despeito das medidas terapêuticas disponíveis estarem sendo tomadas (dieta, suplementação e Benzoato de Sódio), a Autora ainda não se encontra totalmente estável e o controle ideal não foi obtido, havendo ainda risco significativo de descompensação aguda, ameaçando a vida.

4. Desse modo, para o tratamento do quadro apresentado pela Autora, foi prescrito:

Uso GTT

- **Ácido Carglúmico 200mg** (Carbaglu®) – Diluir 01 comprimido em 20mL de água. Administrar 10mL 04 vezes ao dia, antes das etapas da dieta (café da manhã, almoço, lanche e jantar) – Uso contínuo.

Total: 800mg/dia (=89mg/kg/dia)



Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **E72.2 – Distúrbios do metabolismo do ciclo da uréia e F84.8 – Outros transtornos globais do desenvolvimento.**

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. Os **distúrbios do ciclo da ureia** são erros inatos do metabolismo resultantes de defeitos em qualquer uma das seis enzimas (**CPS I**, OTC, ASS I, ASL, ARG I ou NAGS) ou dois transportadores (ORNT I ou Citrina) envolvidos na remoção hepática de amônia da corrente sanguínea por conversão em uréia – que é excretada pelos rins. A amônia é extremamente tóxica, principalmente para o sistema nervoso central (SNC). Recém-nascidos com mutações graves em qualquer uma das primeiras quatro enzimas do ciclo da ureia (**CPS I**, OTC, ASS I ou ASL) podem ficar catastróficamente doentes dentro de 36 a 48 horas após



o nascimento. A hiperamonemia é a chave para o diagnóstico de **distúrbio do ciclo da ureia**¹.

2. A deficiência de **carbamoilfosfato sintetase I (CPS I)** é a mais grave das doenças do ciclo da ureia. Os indivíduos com deficiência total de **CPS I** desenvolvem rapidamente **hiperamonemia** no período neonatal². O tratamento para o **distúrbio do ciclo da ureia**, ou qualquer erros inatos do metabolismo, deve ser feito em consulta com um especialista em genética/metabólica apropriado. Para neonatos com **hiperamonemia**, o objetivo imediato do tratamento é uma redução rápida da amônia e redução da ingestão de proteína na dieta. A hemodiálise é muito eficaz na redução da amônia plasmática e deve ser iniciada imediatamente se for observada hiperamonemia elevada. Medicamentos eliminadores de amônia, como Fenilacetato de Sódio e Benzoato de Sódio por via intravenosa, também são úteis. Pequenos ensaios clínicos descobriram que o **Ácido Carglúmico** (análogo do N-acetilglutamato) melhora a ureagênese na deficiência de NAGS e deficiência de **CPS1** de início tardio¹.

3. Os **transtornos globais do desenvolvimento** se caracterizam por prejuízos severos e invasivos em diversas áreas do desenvolvimento, como habilidades de interação social recíproca, habilidade de comunicação e presença de comportamentos, interesses e atividades estereotipados³.

DO PLEITO

1. O **Ácido Carglúmico** (Carbaglu[®]) é indicado no tratamento da hiperamonemia provocada por uma deficiência primária de N-acetilglutamato sintase, hiperamonemia provocada por acidemia isovalérica, hiperamonemia provocada por acidemia metilmalônica e hiperamonemia provocada por acidemia propiônica⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Em síntese, de acordo com os documentos médicos (Evento 1_ANEXO2_Páginas 3/4), trata-se de Autora com **distúrbio do ciclo da uréia por deficiência da enzima carbamoilfosfato sintetase I – CPS I**, apresentando sinais e sintomas, como **atraso global do desenvolvimento**. A despeito das medidas terapêuticas disponíveis estarem sendo tomadas (dieta, suplementação e Benzoato de Sódio), a Autora ainda não se encontra totalmente estável e o controle ideal não foi obtido, havendo ainda

¹ STONE WL, BASIT H, JAISHANKAR GB. Urea Cycle Disorders. 2021 Jan 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482363/>>. Acesso em: 21 jul. 2021.

² AH MEW N, SIMPSON KL, GROPMAN AL, LANPHER BC, CHAPMAN KA, SUMMAR ML. Urea Cycle Disorders Overview. 2003 Apr 29 [updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>>. Acesso em: 21 jul. 2021.

³ GADIA, C. A. et al. Autismo e doenças invasivas de desenvolvimento. Jornal de Pediatria, v. 80, n. 2(supl), 2004. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jped/a/mzVV9hvRwDfDM7qVZVJ6ZDD/?lang=pt#>>. Acesso em: 21 jul. 2021.

⁴ Bula do medicamento Ácido Carglúmico (Carbaglu[®]) por Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos LTDA. ME. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351606177201801/?nomeProduto=carbaglu>>. Acesso em: 21 jul. 2021.



risco significativo de descompensação aguda, ameaçando a vida. Desse modo, para o tratamento do quadro apresentado pela Autora, foi prescrito **Ácido Carglúmico 200mg** (Carbaglu[®]).

2. Visando analisar o uso do medicamento **Ácido Carglúmico 200mg** (Carbaglu[®]), para a doença da Autora, foi realizada consulta em bula ⁴ aprovada pela ANVISA, e observou-se que **não há indicação prevista**, para o tratamento do **distúrbio do ciclo da uréia por deficiência da enzima carbamoilfosfato sintetase I – CPS I [apenas para deficiência de N-acetilglutamato sintase (NAGS) – condição diferente da apresentada pela Autora]**. Sendo assim, sua indicação, nesse caso, é para **uso off-label**.

3. O uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁵.

4. Excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Contudo, **não há autorização excepcional** pela ANVISA para o uso *off-label* do medicamento **Ácido Carglúmico** (Carbaglu[®]) no tratamento do distúrbio do ciclo da uréia por deficiência da enzima carbamoilfosfato sintetase I – CPS I.

5. Cabe destacar que o **Ácido Carglúmico** é uma pequena molécula que se assemelha ao N-acetilglutamato, um metabólito de ocorrência normal que ativa a enzima carbamoilfosfato sintetase I (**CPS I**), na primeira etapa do ciclo da ureia responsável pela remoção e desintoxicação de amônia. O **Ácido Carglúmico** é usado para tratar a hiperamonemia grave que ocorre no distúrbio do ciclo da ureia causado pela deficiência da N-acetilglutamato sintase hepática (NAGS), que normalmente produz o N-acetilglutamato⁶.

6. Pequenos ensaios clínicos descobriram que o **Ácido Carglúmico** (Carbaglu[®]) melhora a ureagênese na deficiência de NAGS e **deficiência de CPS I de início tardio**, entretanto, estudos mais extensos estão em andamento¹.

7. De acordo com os registros nas agências internacionais americana *Food and Drug Administration* (FDA)⁷ e europeia *European Medicines Agency* (EMA)⁸, o **Ácido Carglúmico** (Carbaglu[®]) apresenta indicação na terapia adjuvante e de manutenção para o tratamento de hiperamonemia aguda devido à deficiência da enzima hepática N-

⁵ PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso off label. Rev. Bras. Farm., vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.

⁶ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Carglumic Acid. 2016 Oct 10. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548550/>>. Acesso em: 21 jul. 2021.

⁷ Food and Drug Administration (FDA). Carglumic Acid (Carbaglu[®]). Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022562lbl.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.

⁸ Europe Medicines Agency (EMA). Ácido Carglúmico (Carbaglu[®]). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carbaglu-epar-product-information_pt.pdf>. Acesso em: 21 jul. 2021.



acetilglutamato sintase (NAGS). Destaca-se que os referidos registros **não fazem alusão** à hiperamonemia por **deficiência da enzima carbamoilfosfato sintetase I – CPS I** [quadro clínico descrito para Autora].

8. Assim, com base nas informações acima, **na presente data**, em pesquisa em base de dados voltada para a publicação de artigos científicos, **não foi verificada evidência robusta sobre a eficácia e segurança** da utilização do **Ácido Carglúmico** (Carbaglu[®]) no tratamento de pacientes com **distúrbio do ciclo da uréia por deficiência da enzima carbamoilfosfato sintetase I – CPS I**.

9. Quanto a disponibilização pelo SUS, informa-se que o medicamento **Ácido Carglúmico** (Carbaglu[®]) **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de Rio das Ostras e do Estado do Rio de Janeiro.

10. O medicamento pleiteado **não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)⁹ para o tratamento do quadro clínico da Autora. Não existe até o momento, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado pelo Ministério da Saúde para o tratamento do **distúrbio do ciclo da uréia por deficiência da enzima carbamoilfosfato sintetase I – CPS I**¹⁰. Assim, não há uma lista padronizada de tratamentos disponível no SUS.

11. Neste momento, faz-se importante observar que em receituário médico acostado aos autos (Evento 1_ANEXO2_Página 5) consta a indicação de **Ácido Carglúmico 200mg** (Carbaglu[®]) a ser administrado da seguinte forma:

- Diluir 01 comprimido de **Ácido Carglúmico 200mg** (Carbaglu[®]) em 20mL de água;
- Administrar 10mL 04 vezes ao dia, antes das etapas da dieta (café da manhã, almoço, lanche e jantar);
- Total: **800mg/dia** (=89mg/kg/dia).

12. Entretanto, a administração de 10mL da solução resultante da diluição de 200mg de **Ácido Carglúmico** (Carbaglu[®]) em 20mL de água, 04 vezes ao dia **resulta no total de 400mg/dia**. Quantidade diferente da mencionada no referido receituário – Total: **800mg/dia** (=89mg/kg/dia).

13. Em continuidade, ainda sobre a prescrição médica, há menção de **administração via gastrostomia (Uso GTT)**. Elucida-se que a **gastrostomia** é um procedimento cirúrgico indicado como via de drenagem do conteúdo gástrico ou como via de infusão de alimentação e medicamentos, que consiste na fixação de uma sonda específica que cria uma comunicação entre o estômago e o meio externo de forma percutânea¹¹.

⁹ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 30 jun. 2021.

¹⁰ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 21 jul. 2021.

¹¹ PERISSÉ, V. L. C. O enfermeiro no cuidar e ensinar a família do cliente com gastrostomia no cenário domiciliar. Disponível em: <<https://app.uff.br/riuff/handle/1/1447>>. Acesso em: 21 jul. 2021.



14. Contudo, a bula do **Ácido Carglúmico** (Carbaglu[®]) informa que o referido medicamento destina-se **exclusivamente a administração por via oral** (ingestão ou através de uma seringa via um tubo nasogástrico, se necessário). Os comprimidos têm de ser dissolvidos num mínimo de 5-10mL [*a médica assistente recomenda 20mL de água*] de água e ingeridos de imediato⁴.

15. Acrescenta-se que, para quaisquer das indicações elencadas em bula⁴, a dose a ser administrada é dependente do **peso corporal** do paciente. Entretanto, **tal dado não foi mencionado** nos documentos médicos enviados para análise deste Núcleo.

16. Elucida-se que o **distúrbio do ciclo da uréia por deficiência da enzima carbamoilfosfato sintetase I – CPS I** 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 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.

17. 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 os **distúrbios do ciclo da uréia** compõem o Eixo I – Doença Rara de Origem Genética: 3 – Erro Inato do Metabolismo (EIM).

18. 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)¹³.

19. De acordo com publicação da CMED¹⁴, 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.

20. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a tabela de

¹²BRASIL, 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: 21 jul. 2021.

¹³BRASIL 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: 21 jul. 2021.

¹⁴BRASIL. 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: 21 jul. 2021.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

preços CMED, o **Ácido Carglúmico 200mg** (Carbaglu[®]), na apresentação com 60 comprimidos, possui como Preço Fábrica o valor de R\$ 25.306,40 e Preço Máximo de Venda ao Governo o valor de R\$ 20.222,34, considerando o ICMS de 20% para o estado do Rio de Janeiro¹⁵.

É o parecer.

À 1ª Vara Federal de Macaé, 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


VANESSA DA SILVA GOMES
Farmacêutica
CRF-RJ 11.538
Mat. 4.918.044-1

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

¹⁵ 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: 21 jul. 2021.

Secretaria de
Saúde



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde