



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0193/2023

Rio de Janeiro, 16 de fevereiro de 2023.

Processo nº 5003981-74.2023.4.02.5101,
ajuizado por .

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **4ª Vara Federal** da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Burosumabe 30mg** (Crysvita®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com laudo médico do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Evento 11, LAUDO2, Página 1), emitido em 1º de agosto de 2022 pela médica , o Autor, nascido em 06/12/1990, possui **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X-Dominante**, diagnosticado aos 8 anos de idade, confirmado pela identificação da mutação patogênica de deleção do éxon 14, na posição chrX:22.196.203-22.196.513, em homozigose no gene PHEX. Apresenta baixa estatura grave, deformidade em membros inferiores, pulsos alargados, dores ósseas, fraqueza muscular, alterações radiológicas compatíveis com osteomalácia e hipofosfatemia, aumento da fosfatase alcalina e diminuição da taxa de reabsorção de fosfato renal. Classificação Internacional de Doenças (CID-10) citada: **E55.0 - Raquitismo ativo**.

2. O tratamento desde o diagnóstico, aos 8 anos de idade, foi a reposição de fosfato e vitamina D, sem melhora clínica e continuando com deformidades importantes e dificuldade de marcha. Além disso, o esquema terapêutico instituído associa-se a diarreia osmótica, desregulação das glândulas paratireoides e tendência de depósito de mineral e tecidos não esqueléticos, como rins e tendões.

3. Foi indicado o uso do medicamento **Burosumabe 30mg**, na dosagem de 1mg/kg, uso subcutâneo de 30 em 30 dias. O Autor apresenta 62kg (dose indicada: **60mg** – 2mL a cada 30 dias).

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 Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previde Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. 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).
6. 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.
7. 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.
8. A Resolução SMS 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.
9. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, Anexo XXXVIII, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e as Diretrizes para a Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. Para efeito deste Anexo, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos.

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 (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. Sumariamente, refere-se a Autor, **32 anos** de idade, com diagnóstico de **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (HLX)**, confirmado por teste genético para análise molecular do gene *PHEX*. Apresenta solicitação médica de tratamento com o medicamento **Burosumabe 30mg** (Evento 1, LAUDO2, Página 1).

2. Isto posto, informa-se que o medicamento **Burosumabe apresenta indicação prevista em bula**³ para o tratamento da **hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX)** – doença do Autor.

3. Quanto à disponibilização na rede pública, informa-se que o pleito **Burosumabe 30mg/mL é fornecido** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro aos pacientes que

¹ 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: 15 fev. 2023.

² 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: 15 fev. 2023.

³ Bula do medicamento Burosumabe (Crysvita®) por Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351011667202031/?substancia=26479>>. Acesso em: 15 fev. 2023.



perfazem os critérios de inclusão do **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Raquitismo e Osteomalácia** (Portaria Conjunta nº 02, de 11 de janeiro de 2022)⁴.

4. Entretanto, ressalta-se que o tratamento da **hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX)** com o medicamento **Burosumabe** foi **apenas** incorporado no SUS para a população pediátrica (01 ano de idade e adolescentes até 17 anos de idade), **não sendo disponibilizado para pacientes adultos (caso do Autor)**⁵.

5. Conforme descrito no PCDT em questão, o tratamento da HLX é continuado pelo menos até a conclusão do crescimento, e, atualmente, não há consenso sobre a continuação do tratamento convencional até a idade adulta, embora muitas vezes a prática seja fazê-lo, pelo menos, em pacientes que são sintomáticos devido à osteomalácia subsequente que inevitavelmente ocorre após a interrupção do tratamento. No entanto, nem todos os adultos toleram a interrupção do tratamento com poucos sintomas e, pelo menos, por um tempo, muitos desenvolvem sintomas osteomalácicos ativos, dor óssea, fraqueza muscular e pseudofraturas, que demonstram vários graus de melhora durante o tratamento com vitamina D ativa e fosfato⁴.

6. Devido aos riscos conhecidos da terapia convencional com calcitriol e fosfato, a recomendação dos consensos internacionais tem sido de interromper o tratamento no final do crescimento e reiniciá-lo se houver desenvolvimento de manifestações clínicas. Portanto, **preconiza-se que os pacientes com HLX adultos e sintomáticos recebam o tratamento convencional com reposição de fosfato e calcitriol até que se obtenha o controle dos sintomas**⁴.

7. Dessa forma, considerando que se trata de Autor adulto com HLX, as diretrizes do SUS, como visto acima, preconizam o tratamento convencional, caso se apresente sintomático, até que obtenha o controle dos sintomas.

8. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) consta que o Autor está cadastrado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o recebimento do medicamento Calcitriol 0,25mcg (cápsula).

9. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas são baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

10. Por fim, cumpre dizer que outras agências internacionais de avaliação de tecnologia, tais como *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH)*, não recomendaram o uso do medicamento Burosumabe para ser iniciado em pacientes adultos com HLX^{6,7}.

11. 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

⁴ MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 02, de 11 de janeiro de 2022. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220201_portal_portaria_conjunta_2_pcdt_raquitismo_e_osteomalacia-1.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2023.

⁵ CONITEC. Portaria SCTIE/MS nº 1, de 19 de fevereiro de 2021. Torna pública a decisão de incorporar 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.

⁶ CADTH. Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Burosumab. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0602%20Crysvisa%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%202020_For%20posting.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2023.

⁷ NICE. Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and Young people. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/chapter/1-Recommendations>>. Acesso em: 15 fev. 2023.



Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)⁸.

12. 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.

13. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, o **Burosumabe 30mg/mL – 1mL** (Crysvita[®]) possui preço de fábrica correspondente a R\$ 68.369,49 e preço de venda ao governo correspondente a R\$ 53.649,54, para o ICMS 20%¹⁰.

É o parecer.

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

LEOPOLDO JOSÉ DE OLIVEIRA NETO

Farmacêutico
CRF-RJ 15023
ID.5003221-6

ALINE PEREIRA DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

⁸ 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: 15 fev. 2023.

⁹ 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: 15 fev. 2023.

¹⁰ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/lista_conformidade_pmvg_2023_02_v2.pdf/@@download/file/lista_conformidade_pmvg_2023_02_v2.pdf>. Acesso em: 15 fev. 2023.