



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0660/2023

Rio de Janeiro, 25 de maio de 2023.

Processo nº 5004281-36.2023.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **23ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Burosumabe**.

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente parecer técnico, foi avaliado o documento médico mais recente acostado aos autos, emitido em impresso do Hospital Federal de Bonsucesso (Evento 12_LAUDO2_Páginas 1/2), pela médica , em 02 de março de 2023.
2. Narra o referido documento que a Autora, 20 anos, apresenta diagnóstico de **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X**, confirmado através do sequenciamento genético do gene PHEX. Atualmente, está em uso de Calcitriol, Vitamina D3 50.000UI/mês, Carbonato de Cálcio e Solução de Fósforo 100mL (3g por via oral/dia). Apresenta solicitação médica para tratamento com **Burosumabe 30mg**, na posologia de 02 ampolas por via subcutânea ao mês. Foi participado pela médica assistente que a Autora se encontra clinicamente estável. Foram mencionados os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **E83.3 – distúrbios do metabolismo do fósforo** e **E55.0 – raquitismo ativo**.

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 Previne 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.

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: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210222_relatorio_594_burosumabe_hlx_hmv.pdf>. Acesso em: 24 mai. 2023.



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. Dentre suas indicações, aplica-se no 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 6 meses de idade³.

III – CONCLUSÃO

1. Sumariamente, refere-se à Autora, 20 anos, com **raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X**, apresentando solicitação médica para tratamento com **Burosumabe 30mg**.
2. Posto isso, informa-se que o medicamento **Burosumabe**, cujo registro está ativo na ANVISA, **apresenta indicação prevista em bula**³ para o tratamento da **hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX)** – doença da Autora, conforme relato médico (Evento 12_LAUDO2_Páginas 1/2).
3. Quanto à disponibilização na rede pública, informa-se que o pleito **Burosumabe 30mg é ofertado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro aos pacientes que perfazem os critérios de inclusão do **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Raquitismo e Osteomalácia** (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS 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 em tela)**⁵.

² Bula do medicamento Burosumabe (Crysvita®) por Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=139640002>>. Acesso em: 24 mai. 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: 24 mai. 2023.

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: 24 mai. 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



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 tratar-se de Autora adulta com HLX, as diretrizes do SUS, como visto acima, preconizam o tratamento convencional, caso se apresente sintomática, até que obtenha o controle dos sintomas.

8. Conforme documento médico apreciado por este Núcleo (Evento 12_LAUDO2_Páginas 1/2), a Autora, atualmente, está em uso de Calcitriol, Vitamina D3 50.000UI/mês, Carbonato de Cálcio e Solução de Fósforo 100mL (3g por via oral/dia).

9. Em consulta realizada ao Sistema Nacional de Gestão de Assistência Farmacêutica (HÓRUS) consta que a Autora esteve cadastrada no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o recebimento do medicamento Calcitriol 0,25mcg (cápsula), com última retirada em 08 de maio de 2023, estando agora com *status* de dispensação encerrada. Acrescenta-se que a Requerente solicitou, por duas vezes, inclusão do medicamento **Burosumabe** em seu cadastro, com deferimento não autorizado pelo CEAF.

10. Entretanto, de acordo o parecer da Superintendência de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (SAFIE) da SES/RJ, emitido em 15/05/2023, o processo foi devolvido com as seguintes observações:

Ponto 1) Conforme descrito no PCDT, para início de tratamento, o burosumabe só poderá ser usado em pacientes de 1 ano até os 18 anos incompletos. A Paciente tem 20 anos (em 17.05.2023). Sendo assim, para iniciar tratamento com burosumabe, a paciente não se enquadra neste PCDT.

Ponto 2) Se a mesma já realiza tratamento com burosumabe, favor relatar em laudo, detalhando posologia.

Ponto 3) Caso paciente esteja em uso do medicamento, favor seguir o cronograma de dose conforme descrito no PCDT.

Ponto 4) Em laudo foi relatado que a paciente faz uso de calcitriol e fórmula de fósforo. Neste caso, para inclusão de burosumabe, os mesmos deverão ser interrompidos 7 a 10 dias antes do início do burosumabe.

- *Dessa forma, considerando que a Autora com idade acima de 18 anos e para que a solicitação seja atendida, foi solicitado pelo setor de análise do CEAF retorno do processo*

incorporar o burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: <https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2021/prt0001_22_02_2021.html>. Acesso em: 24 mai. 2023.



para que a médica assistente avaliasse e adequasse os questionamentos apontados, relatando em laudo o benefício da continuidade do tratamento.

- Diante das informações acima prestadas, esclarece-se que, caso a Autora não cumpra os critérios de inclusão estabelecidos no PCDT do Raquitismo e Osteomalácia (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 02, de 11 de janeiro de 2022), o acesso ao medicamento burossumabe, por vias administrativas, será inviável.

11. 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), consideram o benefício do **Burossumabe** incerto em pacientes adultos e não recomendaram que o tratamento com o referido fármaco seja iniciado em pacientes adultos com HLX^{6,7}.

12. No que concerne ao valor, no Brasil, para um medicamento ser comercializado 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.

13. De acordo com publicação da CMED, 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.

14. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta à Tabela de Preços CMED, para o ICMS 20%, tem-se⁹:

- **Burossumabe 30mg** (Crysvita[®]) – possui preço de fábrica correspondente a R\$ 72.198,19 e preço de venda ao governo correspondente a R\$ 56.653,92.

É o parecer.

À 23ª Vara Federal do Rio de Janeiro, 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

KARLA SPINOZA C. MOTA
Farmacêutica
CRF- RJ 10829
ID. 652906-2

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

⁶ CADTH. Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Burossumab. Disponível em:

<[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0602%20Crysvita%20-](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0602%20Crysvita%20-%20DEC%20Final%20Recommendation%20May%2029%2C%202020_For%20posting.pdf)

https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0602%20Crysvita%20-%20DEC%20Final%20Recommendation%20May%2029%2C%202020_For%20posting.pdf>. Acesso em: 24 mai. 2023.

⁷ NICE. Burossumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and Young people. Disponível em:

<<https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/chapter/1-Recommendations>>. Acesso em: 24 mai. 2023.

⁸ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>>. Acesso em: 24 mai. 2023.

⁹ 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_04_v1.pdf/@@download/file/lista_conformidade_pmvg_2023_04_v1.pdf>. Acesso em: 24 mai. 2023.