



**PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1175/2023**

Rio de Janeiro, 28 de agosto de 2023.

Processo nº 5086443-88.2023.4.02.5101,  
ajuizado por

neste ato representada por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **4ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Ácido Carglúmico 200mg** (Carbaglu®).

**I – RELATÓRIO**

1. Para a elaboração do presente parecer técnico, foram avaliados os seguintes documentos médicos acostados aos autos:

- Evento 1\_ANEXO2\_Páginas 15/19, emitido em impresso da Defensoria Pública da União, em 25 de abril de 2023, pela médica ;
- Evento 1\_ANEXO2\_Páginas 20/22, emitido em impresso do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, em 14 de fevereiro de 2023, pela médica

2. De acordo com os referidos documentos, a Autora tem **síndrome hiperinsulinismo hiperamonemia** (HIHA), diagnosticada pelo quadro clínico de **hipoglicemia** com **hiperinsulinismo** e **hiperamonemia** importante. A doença cursa com hipoglicemias recorrentes em jejum e após ingestão proteica, além de elevação de amônia refratária ao tratamento convencional associado a restrição proteica. No momento, está em uso com **Diazóxido** 2,8mg/kg/dia e dieta hipoproteica, mantendo bom controle dos valores de insulina e glicemia, no entanto os valores de amônia estão sempre acima de 100mcgmol/L. A Autora já apresenta sintomas psiquiátricos e não tolera tratamento com Benzoato de Sódio. Desse modo, foi prescrito tratamento com **Ácido Carglúmico 200mg** (Carbaglu®), na posologia de **75mg/kg/dia**.

3. Código da Classificação Internacional de Doença (**CID-10**) mencionado: **E72.8** – outros distúrbios especificados do metabolismo dos aminoácidos.

**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 **síndrome de hiperinsulinemia/hiperamonemia (HI/HA)** é uma condição rara, de herança autossômica dominante, que se manifesta por sintomas de hipoglicemia desencadeada por jejum ou refeições de alto conteúdo proteico, juntamente com elevação da concentração de amônia sérica. HI/HA é a segunda causa de hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância e é causada por mutações ativadoras no GLUD1, o gene que codifica a enzima mitocondrial glutamato desidrogenase (GDH)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> CORRÊA-GIANNELLA ML, FREIRE DS, CAVALEIRO AM, FORTES MAZ, GIORGI RR, PEREIRA MAA. Síndrome de hiperinsulinismo/hiperamonemia (HI/HA) devido a uma mutação no gene da glutamato desidrogenase. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2012Nov;56(8):485–9. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/n5nJ3p3BQ3qp3zm3PsKSmRK/?lang=en#>>. Acesso em: 25 ago. 2023.



## DO PLEITO

1. O **Ácido Carglúmico** (Carbaglu<sup>®</sup>) 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 propiônica<sup>2</sup>.

## III – CONCLUSÃO

1. Em síntese, trata-se de Autora com **síndrome hiperinsulinismo hiperamonemia** (HIHA), refratária ao tratamento convencional associado a restrição proteica. Na presente demanda, solicita tratamento com **Ácido Carglúmico 200mg** (Carbaglu<sup>®</sup>).

2. Visando analisar o uso do medicamento **Ácido Carglúmico** (Carbaglu<sup>®</sup>), para a doença da Autora, foi realizada consulta em bula<sup>2</sup> aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, e observou-se que **não há indicação prevista** para o tratamento da **síndrome hiperinsulinismo hiperamonemia** (HIHA). 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 aprovado<sup>3</sup>.

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<sup>®</sup>) no tratamento da **síndrome hiperinsulinismo hiperamonemia**.

5. O manejo da **HIHA** envolve prevenção de convulsões, redução de contribuintes iatrogênicos e controle da glicose. Há intervenções mínimas para redução de amônia, pois a hiperamonemia é em grande parte agudamente assintomática, embora provavelmente contribua para a condição de convulsão crônica. O controle da glicose envolve a reposição via intravenosa de glicose e também de diazóxido (inibidor da liberação de insulina), dosado em ~10 mg/kg/dia. Em estudo recente descobriu que os polifenóis do chá verde podem modular a secreção de insulina ao inibir o GDH 6; no entanto, isso não foi empregado durante sua internação hospitalar. Os tratamentos para a hiperamonemia, tais como limitação de proteína na dieta, arginina, benzoato, ativadores da carbamoil sintase (**ácido carglúmico**) e N -carbamoilglutamato **não foram eficazes na redução dos níveis de amônia**<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> Bula do medicamento Ácido Carglúmico (Carbaglu<sup>®</sup>) por Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos LTDA. ME. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=171260001>>. Acesso em: 25 ago. 2023.

<sup>3</sup> PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso off label. Rev. Bras.Farm., vol. 91, n° 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <[https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM\\_e\\_uso\\_off\\_label.pdf](https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf)>. Acesso em: 28 ago. 2023.

<sup>4</sup>Hussain J, Schlachterman A, Kamel A, Gupte A. Hyperinsulinism Hyperammonemia Syndrome, a Rare Clinical Constellation. J Investig Med High Impact Case Rep. 2016 Feb 11;4(1):2324709616632552. doi: 10.1177/2324709616632552. PMID: 26962538; PMCID: PMC4765817. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4765817/> >. Acesso em: 28 ago. 2023.



6. 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<sup>®</sup>) no tratamento de pacientes com **síndrome hiperinsulinismo hiperamonemia (HIHA)**.
7. Quanto a disponibilização pelo SUS, informa-se que o medicamento **Ácido Carglúmico** (Carbaglu<sup>®</sup>) **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de e do Estado do Rio de Janeiro.
8. O medicamento pleiteado **não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS)<sup>5</sup> para o tratamento do quadro clínico da Autora.
9. Acrescenta-se que a **síndrome hiperinsulinismo hiperamonemia (HIHA)** é uma doença genética **rara**, neurodegenerativa e progressiva. No Brasil, não há dados oficiais sobre a prevalência da HIHA<sup>6</sup>. 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 Raras<sup>7</sup> 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. No entanto, não existe até o momento, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado pelo Ministério da Saúde para o tratamento do **síndrome hiperinsulinismo hiperamonemia (HIHA)**<sup>8</sup>. Assim, não há uma lista padronizada de tratamentos disponível no SUS.
11. O **Ácido Carglúmico 200mg** (Carbaglu<sup>®</sup>) apresenta registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).
12. No que concerne ao valor, 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)<sup>9</sup>.
13. De acordo com publicação da CMED<sup>10</sup>, 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

<sup>5</sup> Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

<sup>6</sup> Orphanet. O portal para as doenças raras e os medicamentos órfãos. Disponível em: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=PT&Expert=35878](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=35878). Acesso em: 28 ago. 2023.

<sup>7</sup> BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <[http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html)>. Acesso em: 28 ago. 2023.

<sup>8</sup> Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

<sup>9</sup> 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/cmcd/apresentacao>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

<sup>10</sup> 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](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205)>. Acesso em: 28 ago. 2023.



**GOVERNO DO ESTADO  
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica

Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

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 a Tabela de preços CMED, para o ICMS 20%, tem-se<sup>11</sup>: **Ácido Carglúmico 200mg** (Carbaglu®), na apresentação com 60 comprimidos, possui como Preço Fábrica o valor de R\$ 31.645,90 e Preço Máximo de Venda ao Governo o valor de R\$ 24.832,54<sup>12</sup>.

**É o parecer.**

**À 4ª 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

**ALINE PEREIRA DA SILVA**

Farmacêutica  
CRF- RJ 13065  
ID. 4.391.364-4

**MILENA BARCELOS DA SILVA**

Farmacêutica  
CRF-RJ 9714  
ID.4391185-4

**FLÁVIO AFONSO BADARÓ**

Assessor-chefe  
CRF-RJ 10.277  
ID. 436.475-02

<sup>11</sup> 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/cmmed/precos/arquivos/pdf\\_conformidade\\_gov\\_20230814\\_195227488.pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/arquivos/pdf_conformidade_gov_20230814_195227488.pdf)>. Acesso em: 28 ago. 2023.

<sup>12</sup> 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: 28 ago. 2023.