

Nota Técnica 197738

Data de conclusão: 15/02/2024 12:55:54

Paciente

Idade: 4 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Velho/RO

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: 1ª Vara Cível de Porto Velho

Tecnologia 197738

CID: E72.0 - Distúrbios do transporte de aminoácidos

Diagnóstico: cistinose, distúrbios do transporte de aminoácidos

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: bitartarato de cisteamina

Via de administração: VO

Posologia: Cystagnon 50 mg/cápsula. Dose de 1,3/m2/dia dividido de 6/6h. Tomar 150 mg (3

cápsulas), por via oral, de 6/6 horas; OU Procysbi 25 mg/cápsula ou 75 mg/cápsula. Dose de 1,3/m²/dia dividido de 12/12h. Tomar 300 mg (12 cápsulas, se 25 mg/cápsula OU 4 cápsulas, se 75 mg/cápsula), por via oral, de 12/12 horas.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não informado

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não informado

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: bitartarato de cisteamina

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não há

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: bitartarato de cisteamina

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: bitartarato de cisteamina

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: bitartarato de cisteamina

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A administração de cisteamina trata diretamente a cistinose reduzindo o conteúdo intracelular de cistina. A cisteamina entra no lisossomo por um transportador desconhecido e quebra a cistina em cisteína e dissulfeto de cisteína-cisteamina, que são removidos pelo transportador de cisteína e pelo transportador de lisina/arginina (PQLC2), respectivamente. A cisteamina esgota rapidamente as células e tecidos da cistina lisossômica e é a única terapia direcionada específica disponível para pacientes com cistinose (4).

Em 2017, uma revisão sistemática sumarizou as evidências clínicas disponíveis sobre o uso das preparações de cisteamina no tratamento da cistinose nefropática. Foram feitas pesquisas nas bases de dados Pubmed/medline e Embase, sendo identificadas 103 publicações e 10 registros de ensaios clínicos. Destes, 9 estudos utilizaram cisteamina de liberação retardada (n=267 pacientes), 42 utilizaram cisteamina de liberação imediata (n=1.427 pacientes) e em 53 estudos a preparação exata não foi especificada (n=906 pacientes). A grande maioria dos estudos usou um desenho de estudo não randomizado, com ensaios clínicos randomizados sendo escassos (1 estudo comparando as duas formulações) e relatos de casos (n=49) sendo o desenho de estudo mais comum, representando 47% do total. Não foi realizada metanálise dos estudos, somente descrição de cada um deles (4). De maneira geral, os estudos demonstram que, embora a cisteamina não afete significativamente a síndrome de Fanconi renal na maioria dos pacientes, em pacientes com início precoce e boa adesão ao tratamento, a terapia de longo prazo com cisteamina melhora a evolução da função renal em pacientes com cistinose, retardando a progressão da deterioração da função glomerular, início da DRC e necessidade de transplante renal (4,5).

Especificamente em relação à função renal destacamos dois estudos que demonstram o benefício do uso da cisteamina. Em um estudo com 76 crianças (idade média de 8,3 anos) do National Institute of Health (NIH), os pacientes que foram tratados precocemente (antes dos dois anos de idade) apresentaram uma depuração de creatinina média mais alta do que aqueles que nunca receberam cisteamina (56 versus 8 mL/min por 1,73m²). Nenhum dos 17 pacientes tratados recebeu terapia de substituição renal, enquanto todos os 16 pacientes acompanhados no NIH que não receberam cisteamina receberam em uma idade média de 8,3 anos (6). Um segundo estudo, que incluiu 86 adultos (idade média de 26,7 anos), observou que o tratamento com cisteamina iniciado antes dos 5 anos de idade diminuiu a incidência e atrasou o início da DRC, e atrasou o início do hipotireoidismo, diabetes e distúrbios neuromusculares. Neste estudo, a média de idade para início da DRC terminal foi de 13,4 vs. 9,6 anos vs. 9,5 anos para pacientes que receberam terapia com cisteamina antes dos 5 anos de idade (n=40), após os 5 anos de idade (n=8) ou nunca receberam cisteamina (n=38), respectivamente. A cisteamina melhorou a expectativa de vida com taxas de sobrevivência de 95%, 57% e 36% no final do acompanhamento para pacientes que receberam terapia com cisteamina antes dos 5 anos de idade, após os 5 anos de idade ou nunca receberam cisteamina, respectivamente (7).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário*	Valor Anual
Cisteamina mg (Cystagon)	150Caixa com cápsulas	10015	R\$ 6.431,00	R\$ 96.465,00

* Valor unitário considerado a partir de orçamento com menor custo anexado aos autos processuais.

O fármaco pleiteado não está registrado junto à ANVISA, não estando, portanto, sujeito à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Por esse motivo, não existe uma base oficial de valor que seja possível estimar o custo. A tabela acima foi elaborada com base nos orçamentos anexados ao processo e considerando um ano de tratamento com a opção de menor custo (Cystagon).

Não foram localizadas avaliações econômicas da comissão brasileira (CONITEC) ou da agência do Reino Unido (NICE). O comitê canadense (CADTH, do inglês, Canadian Drug Expert Committee Recommendation) recomenda que a cisteamina de liberação retardada seja reembolsada para tratamento de cistinose nefropática, se os seguintes critérios e condições forem atendidos: 1 - uso em pacientes com diagnóstico estabelecido de cistinose nefropática infantil com cistinosina, mutação do gene do transportador de cistina lisossômica; 2 - o paciente estar sob os cuidados de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento de cistinose; 3 - redução significativa no preço do medicamento (8). Na avaliação econômica deste comitê ao preço apresentado pelo fabricante (US\$ 11,30 por cápsula de 25 mg, US\$ 33,89 por cápsula de 75 mg), o custo da dose diária varia de US\$ 372,90 em uma criança de dois anos (com base em uma área de superfície corporal de 0,63 m²) a US\$ 881,40 em adultos (com base em uma área de superfície corporal de 1,50 m²), ou US\$ 136.000 a US\$ 321.000 por paciente anualmente (9).

Um estudo econômico com dados do sistema de saúde dos Estados Unidos observou que a terapia com cisteamina pode prolongar a vida útil dos rins e retardar o transplante renal, aumentando assim a expectativa de vida dos pacientes com cistinose. Os pacientes que recebem terapia com cisteamina antes da insuficiência renal têm custos de tratamento vitalício com medicamentos de U\$ 234.000,00 em comparação com U\$ 238.000,00 para aqueles que não são tratados. Os custos da terapia com cisteamina foram compensados por economias associadas ao atraso do transplante e custos de diálise. A conclusão dos autores foi de que o tratamento com cisteamina melhora os resultados de saúde e reduz os custos de saúde para pacientes com cistinose (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: prevenção da progressão da doença renal e de outras complicações relacionadas à doença, com possível aumento da sobrevida.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: bitartarato de cisteamina

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O tratamento com cisteamina está associado à prevenção da progressão da doença renal e de outras complicações relacionadas à doença apresentada pela parte autora, com possível aumento da sobrevida. Há estudos que demonstram que este tratamento leva à maior benefício se iniciado precocemente (antes dos 5 anos de idade).

Por fim, os dados de custo-efetividade (apesar de escassos) apontam para uma possível economia do sistema de saúde quando este tratamento é utilizado.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1 - Niaudet P. Cystinosis. UpTpDate. 2023. Topic 6139 Version 41.0.

2 - Vaisbich MH, Koch VH. Report of a Brazilian multicenter study on nephropathic cystinosis. Nephron Clin Pract. 2010;114(1):c12-8.

3 - Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016 Apr 22;11:47.

4 - Ariceta G, Giordano V, Santos F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. Pediatr Nephrol. 2019 Apr;34(4):571-578.

5 - Medic G, van der Weijden M, Karabis A, Hemels M. A systematic literature review of cysteamine bitartrate in the treatment of nephropathic cystinosis. Curr Med Res Opin. 2017 Nov;33(11):2065-2076.

6 - Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. N Engl J Med. 1993;328(16):1157.

7 - Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moyse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. Kidney Int. 2012;81(2):179.

8 - CADTH. Cysteamine bitartrate. Disponível em <https://www.cadth.ca/cysteamine-bitartrate>

9 - Pharmacoeconomic Review Report: Cysteamine delayed-release capsules (Procysbi): Horizon Pharma Ireland Ltd: Indication: For the treatment of nephropathic cystinosis. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Feb.

10 - Soohoo N, Schneider JA, Kaplan RM. A cost-effectiveness analysis of the orphan drug cysteamine in the treatment of infantile cystinosis. Med Decis Making. 1997 Apr-Jun;17(2):193-8.

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de cistinose nefropática. Em razão da doença, apresenta acometimento renal com tubulopatia - síndrome de Fanconi (comprometimento da absorção e reabsorção de eletrólitos e minerais). Além destes achados, o paciente realizou exame genético com demonstração de duas variantes patogênicas, em heterozigose, no gene CTNS. Neste contexto, foi prescrito tratamento com cloridrato de cisteamina via oral.

A cistinose é uma doença de depósito lisossômico caracterizada pelo acúmulo intracelular de cistina em diferentes órgãos e tecidos, levando a disfunção orgânica potencialmente grave. Trata-se de uma doença genética, autossômica recessiva devido a variantes do gene CTNS, que codifica a cistinossina. A cistinossina é um transportador responsável pela exportação de cistina dos lisossomos. A cistinose infantil, também conhecida como cistinose nefropática, é a forma mais comum de cistinose e estima-se que afete 1 em cada 100.000 a 200.000 crianças. Os pacientes apresentam entre três e seis meses de idade com sinais e sintomas devido à disfunção tubular renal. Estes incluem poliúria (micção excessiva), polidipsia (sede aumentada), baixo ganho de peso, vômitos, fraqueza, febre inexplicável e episódios agudos de hipovolemia (diminuição do volume sanguíneo). Essas crianças têm um declínio progressivo na

taxa de filtração glomerular (TFG), resultando em doença renal crônica (DRC) aos 10 anos de idade se não forem tratadas (2). O diagnóstico de cistinose é confirmado por um dos três métodos: conteúdo elevado de cistina intraleucocitária, demonstração de cristais de cistina na córnea por exame de lâmpada de fenda ou detecção da variante do gene CTNS (1,3).

O manejo desta condição inclui o tratamento sintomático com reposição e manutenção de fluidos e eletrólitos de fósforo e vitamina D para compensar a perda tubular proximal renal. Além disso, o uso da cisteamina (substância capaz de degradar a cistina lisossomal) também deve ser considerado, com o objetivo de diminuir o risco de DRC, hipotireoidismo e diabetes; melhorar o crescimento e aumentar a sobrevida. Por fim, em pacientes que desenvolvem DRC pode ser considerado o transplante renal (1,3).