



**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

PTC 04/2018

**Eficácia, efetividade, segurança, informações
econômicas e estimativa simplificada de impacto
orçamentário de mercaptamina para cistinose
nefropática**

**Efficacy, effectiveness, safety, economic information and simplified
estimate of budgetary impact of mercaptan for
nephropathic cystinosis**

**Eficacia, efectividad, seguridad, información económica y estimación
simplificada de impacto presupuestario de mercaptamina para
cistinosis nefropática**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

2018. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901 Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Laís Lessa Pantuzza
CCATES/UFMG

Grazielle Machado
CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior
Departamento Farmácia Social–
FAFAR/UFMG Coordenador
CCATES/UFMG

Prof.^a Juliana Alvares Departamento
Farmácia Social– FAFAR/UFMG
Coordenador CCATES/UFMG



DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Procysbi® / Cystagon® (cisteamina).

Indicação na bula: tratamento da cistinose nefropática em crianças e adultos. A cisteamina reduz a acumulação de cistina em determinadas células (por exemplo, leucócitos, células musculares e hepatócitos) em pacientes com cistinose nefropática e, quando o tratamento é iniciado precocemente, retarda o desenvolvimento da insuficiência renal.

Caracterização da tecnologia: a cisteamina, também chamada de mercaptamina, é um aminotiol que atua como agente depletor de cistina. É utilizada como bitartarato de cisteamina que, no intestino, é rapidamente convertido em cisteamina. No interior dos lisossomos, a cisteamina reage com a cistina para formar um dissulfureto misto de cisteamina e cisteína. O dissulfureto misto é então removido dos lisossomos pelo sistema intacto de transporte de lisina.

Pergunta: a cisteamina é mais eficaz, efetiva e segura em comparação aos tratamentos paliativos ou placebo para a cistinose nefropática?

Busca e análise de evidências científicas: a busca de evidências foi realizada nas seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed), Embase, Lilacs e Cochrane Library. Após a realização da busca, foram recuperados 970 artigos (incluindo duplicatas). Três revisores independentes selecionaram 76 publicações para leitura na íntegra, sendo que somente seis estudos foram incluídos: um ensaio clínico, duas coortes retrospectivas e três estudos transversais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: no ensaio clínico não-randomizado incluído, a proporção de pacientes que atingiram um nível de creatinina sérica menor do que 1,0 mg foi maior no grupo de pacientes tratados com a cisteamina quando comparado com o grupo controle histórico que recebeu placebo ou ácido ascórbico. Além disso, a depuração da creatinina foi maior e os pacientes apresentaram um melhor crescimento no grupo da cisteamina. O estudo de coorte retrospectiva que

comparou grupos de pacientes tratados, insuficientemente tratados e não-tratados com cisteamina demonstrou que as crianças adequadamente tratadas mantiveram o nível de cistina nos leucócitos em níveis ótimos durante o período avaliado. Para esse grupo de pacientes, o nível de creatinina sérica e o clearance de creatinina estiveram próximo da normalidade na idade média de 8,3 anos de idade; a taxa de crescimento foi normal até os 12 anos de idade. Outra coorte retrospectiva, que comparou pacientes tratados com cisteamina e fosfocisteamina com controle histórico de pacientes não tratados, demonstrou que os pacientes tratados apresentaram concentrações plasmáticas de creatinina significativamente menores aos seis e oito anos do que no grupo controle; não houve diferença significativa entre valores do pré-tratamento e pós-tratamento para a o desvio padrão da altura e concentração de cistina nos leucócitos, sendo que em 21% das determinações os valores de cistina foram inferiores a 1 nmol 1/2 cistina/mg de proteína.

Análise de impacto orçamentário: a análise de impacto orçamentário foi conduzida considerando-se apenas os custos referentes à aquisição do medicamento por judicialização. Em virtude da escassez de dados de prevalência e incidência da cistinose nefropática no Brasil, foi assumido como prevalência os dados encontrados por Vaisbich *et al.* (2010) de 102 pacientes no total da população brasileira no ano de 2008. Para extrapolar esses dados para os anos subsequentes, considerou-se os dados de incidência global mundial que variam entre 1 a cada 100.000 e 1 a cada 200.000 nascidos vivos. O horizonte temporal assumido foi de 3 anos contados a partir do ano de 2019. De forma conservadora, optou-se por desconsiderar as mortes de pacientes devido à falta de dados robustos de mortalidade nessa população no Brasil. No primeiro ano de incorporação, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de cisteamina é de 12,53 e 20,26 milhões de Reais para o Cystagon, considerando-se incidência de 1:200.000 e 1:100.000 nascidos vivos, respectivamente. Para o Procsybi, a estimativa é de 136,58 e 220,80 milhões de Reais, considerando-se incidência de 1:200.000 e 1:100.000.

Recomendação: existem poucos estudos que avaliam a eficácia e a segurança da

cisteamina para o tratamento da cistinose nefropática em comparação com a terapia paliativa ou com o placebo. Os estudos encontrados apontaram a eficácia e a efetividade do medicamento em manter os níveis de cistina leucocitária abaixo do nível superior de referência. A cisteamina também melhorou a função renal, retardou a ocorrência de falência renal e melhorou o crescimento nos estudos avaliados. Entretanto, a evidência disponível possui baixa qualidade. Não foram encontradas revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados controlados por placebo que avaliassem o uso do fármaco nessa condição de saúde. As agências inglesa e australiana não avaliaram o uso da cisteamina para a cistinose nefropática. Não foi encontrada recomendação do uso da cisteamina de ação imediata pela agência escocesa, mas ela não recomenda a cisteamina de liberação prolongada para o tratamento da cistinose no NHS *Scotland*. A agência canadense recomenda a cisteamina de liberação prolongada para o tratamento da cistinose nefropática infantil em pacientes com mutação do gene transportador de cistina lisossômica, mas com redução significativa no preço do medicamento. A cisteamina é a única alternativa terapêutica atualmente disponível para o tratamento da cistinose nefropática, entretanto, a baixa qualidade das evidências disponíveis e o alto custo do tratamento fazem com que a recomendação de incorporação no SUS seja fraca a favor da tecnologia. Devido ao seu alto custo e ao elevado encargo financeiro que representará, recomenda-se a negociação de preço junto ao fabricante, de modo a tornar sua incorporação viável economicamente para o SUS. Torna-se necessária a elaboração de um PCDT para a doença, a fim de se estabelecer de forma clara os critérios para início e interrupção do tratamento.

ABSTRACT

Technology: Procysbi® / Cystagon® (cisteamine).

Indication: cysteamine is indicated for the treatment of nephropathic cystinosis for children and adults. Cysteamine reduces cystine accumulation in some cells (e.g. leukocytes, muscle and liver cells) of nephropathic cystinosis patients and when treatment is started early it delays the development of renal failure.

Characterization of the technology: cysteamine - mercaptamine - is an aminothiols that acts as a cystine depleting agent. It is used as a cysteamine bitartrate which, in the intestine, is rapidly converted to cysteamine. Within the lysosomes, cysteamine reacts with cystine to form a mixed disulfide of cysteamine and cysteine. The mixed disulfide is then removed from the lysosomes by the intact lysine transport system.

Question: cysteamine is more effective, effective and safe compared to palliative or placebo treatment for nephropathic cystinosis?

Search and analysis of scientific evidence: the search was performed in the following databases: Medline (Pubmed), Embase, Lilacs and Cochrane Library. After the search, 970 articles were retrieved (including duplicates). Three independent reviewers selected 76 publications for full-reading and only six studies were included: one clinical trial, two retrospective cohorts and three cross-sectional studies.

Summary of the results of the selected studies: in the included non-randomized clinical trial, the proportion of patients achieving a serum creatinine level of less than 1.0 mg was higher for the cysteamine-treated group when compared to the control group receiving placebo or ascorbic acid. In addition, creatinine clearance was higher and patients had better growth in the cysteamine group. The retrospective cohort study comparing groups of treated, partially treated and untreated patients with cysteamine demonstrated that adequately treated children maintained the cystine level in the leukocytes at optimum levels during the assessed period. For this group of patients, serum creatinine level and creatinine clearance were close to normal in the

mean age of 8.3 years; the growth rate was normal until 12 years of age. Another retrospective cohort comparing patients treated with cysteamine and phosphocysteamine with historical control of untreated patients, showed that treated patients had significantly lower creatinine plasma concentrations at six and eight years of age. In the control group, there was no significant difference between pre-treatment and post-treatment values for standard deviation of height and cystine concentration in leukocytes, and in 21% of determinations Cystine values were lower than 1 nmol / 2 cystine / mg protein.

Budget impact analysis: The budget impact analysis was conducted considering only the costs related to the acquisition of the drug by judicialization. Due to the scarcity of data on the prevalence and incidence of nephropathic cystinosis in Brazil, the data found by Vaisbich et al (2010) of 102 patients in the Brazilian population in 2008 were taken as prevalent. To extrapolate this data to the subsequent years data from global incidence ranging from 1 per 100,000 to 1 per 200,000 live births were considered. The assumed horizon time was 3 years from the year 2019. Conservatively, it was decided to disregard the deaths of patients due to the lack of robust mortality data in this population in Brazil. In the first year of incorporation, the estimate of the budget impact due to the incorporation of cysteamine is 12.53 and 20.26 million Real for Cystagon, considering an incidence of 1:200,000 and 1:100,000 live births, respectively. For Procysbi, the estimation is 136.58 and 220.80 million Real, considering an incidence of 1:200,000 and 1:100,000, respectively.

Recommendation: there are few studies evaluating the efficacy and safety of cysteamine for the treatment of nephropathic cystinosis compared to palliative therapy or placebo. The studies indicated the efficacy and effectiveness of the drug in maintaining leukocyte cystine levels below the reference upper level. Cysteamine also improved renal function, delayed renal failure, and improved growth in the studies evaluated. However, the available evidence is of low quality, and it was not found systematic reviews or randomized placebo-controlled clinical trials that evaluated the use of the drug in this health condition. English and Australian agencies did not

evaluate the use of cysteamine for nephropathic cystinosis. No recommendation for immediate-release cysteamine has been found by the Scottish agency, but it does not recommend delayed-release cysteamine for the treatment of cystinosis in NHS Scotland. The Canadian agency recommends delayed-release cysteamine for the treatment of childhood nephropathic cystinosis in patients with lysosomal cystine transporter gene mutation, but with a significant reduction in price of the medicine. Cysteamine is the only therapeutic alternative currently available for the treatment of the disease, therefore, considering the low quality of available evidence and the high cost of the treatment, there is a weak recommendation in favor of incorporating this technology into SUS. Due to its high cost and the high financial burden that it will represent, it is recommended to negotiate a price with the manufacturer, in order to make its incorporation economically viable for the SUS. It is necessary to establish a PCDT for the disease in order to establish clearly the criteria for initiation and discontinuation of treatment.

RESÚMEN

Tecnología: Procysbi® / Cystagon® (cisteamina).

Indicacion: Cisteamina está indicada para el tratamiento de la cistinosis nefropática en niños y adultos. La cisteamina reduce la acumulación de cistina en algunas células (por ejemplo, leucocitos, células musculares y hepáticas) de pacientes con cistinosis nefropática y, cuando el tratamiento se inicia temprano, retrasa el desarrollo de insuficiencia renal.

Caracterization de la tecnología: la cisteamina - mercaptamina - es un aminotiol que actúa como agente depletor de cistina. Se utiliza como bitartrato de cisteamina que, en el intestino, se convierte rápidamente en cisteamina. En el interior de los lisosomas, la cisteamina reacciona con la cistina para formar un disulfuro mixto de cisteamina y cisteína. El disulfuro mixto es entonces removido de los lisosomas por el sistema intacto de transporte de lisina.

Pregunta: cisteamina es más eficaz, efectiva y segura en comparación con los tratamientos paliativos o placebo para la cistinosis nefropática?

Busqueda y análisis de la evidencia científica: la búsqueda de evidencias se realizó en las siguientes bases de datos: Medline (Pubmed), Embase, Lilacs y Cochrane Library. Después de la búsqueda, se recuperaron 970 artículos (incluidos los duplicados). Tres revisores independientes seleccionaron 76 publicaciones para lectura completa y solo se incluyeron seis estudios.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: en el ensayo clínico no aleatorizado incluido, la proporción de pacientes que alcanzaron un nivel de creatinina sérica menor de 1,0 mg fue mayor para el grupo de pacientes tratados con la cisteamina en comparación con el control histórico que recibió placebo o ácido ascórbico . Además, la depuración de la creatinina fue mayor y los pacientes presentaron un mejor crecimiento en el grupo de la cisteamina. El estudio de cohorte retrospectiva que comparó grupos de pacientes tratados, insuficientemente tratados y

no tratados con cisteamina demostró que los niños adecuadamente tratados mantenían el nivel de cistina en los leucocitos en niveles óptimos durante el período evaluado. Para este grupo de pacientes, el nivel de creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina estuvieron cerca de la normalidad en la edad media de 8,3 años de edad; la tasa de crecimiento fue normal hasta los 12 años de edad. Otra cohorte retrospectiva que comparó a pacientes tratados con cisteamina y fosfocisteamina con control histórico de pacientes no tratados demostró que los pacientes tratados presentaron concentraciones plasmáticas de creatinina significativamente menores a los seis y ocho años del mismo, que en el grupo control no hubo diferencia significativa entre valores del pretratamiento y post-tratamiento para la desviación estándar de la altura y concentración de cistina en los leucocitos, siendo que en el 21% de las determinaciones Los valores de cistina fueron inferiores a 1 nmol / 2 cistina / mg de proteína.

Análisis de impacto orcamenario: el análisis de impacto presupuestario fue conducido considerando apenas los costos referentes a la adquisición del medicamento por judicialización. En virtud de la escasez de datos de prevalencia e incidencia de la cistinosis nefropática en Brasil, se asumió como prevalencia los datos encontrados por Vaisbich et al (2010) de 102 pacientes en el total de la población brasileña en el año 2008. Para extrapolar esos datos a los años subsiguientes, se consideraron los datos de incidencia global mundial que varía de 1 de cada 100.000 y 1 de cada 200.000 nacidos vivos. El horizonte temporal asumido fue de 3 años contados a partir del año 2019. De forma conservadora, se optó por desconsiderar las muertes de pacientes debido a la falta de datos robustos de mortalidad en esa población en Brasil. En el primer año de incorporación, la estimación de impacto presupuestario resultante de la incorporación de cisteamina es de 12,53 y 20,26 millones de Reales para el Cystagon, considerando la incidencia de 1:200.000 y 1:100.000 nacidos vivos, respectivamente. Para el Procysbi, la estimación es de 136,58 y 220,80 millones de Reales, considerando incidencia de 1:200.000 y 1:100.000, respectivamente.

Recomendación: Existen pocos estudios que evalúan la eficacia y la seguridad de la

cisteamina para el tratamiento de la cistinosis nefropática en comparación con la terapia paliativa o con el placebo. Los estudios encontrados apuntaron la eficacia y la efectividad del medicamento en mantener los niveles de cistina leucocitaria por debajo del nivel superior de referencia. La cisteamina también mejoró la función renal, retrasó la ocurrencia de fallo renal y mejoró el crecimiento en los estudios evaluados. Sin embargo, la evidencia disponible tiene baja calidad, siendo que no se encontró ninguna revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo que evaluó el uso del fármaco en esa condición de salud. Las agencias inglesa y australiana no evaluaron el uso de la cisteamina para la cistinosis nefropática. No se encontró recomendación del uso de la cisteamina de acción inmediata por la agencia escocesa, pero ella no recomienda la cisteamina de liberación prolongada para el tratamiento de la cistinosis en el NHS *Scotland*. La agencia canadiense recomienda la cisteamina de liberación prolongada para el tratamiento de la cistinosis nefropática infantil en pacientes con mutación del gen transportador de cistina lisosómica, pero con una reducción significativa en el precio del medicamento. La cisteamina es la única alternativa terapéutica actualmente disponible para el tratamiento de la enfermedad, por lo tanto, considerando la baja calidad de las evidencias disponibles y el alto costo del tratamiento, existe una recomendación débil a favor de la incorporación de esa tecnología en el SUS. Debido a su alto costo ya la elevada carga financiera que representará, se recomienda la negociación de precio junto al fabricante, de modo a hacer su incorporación viable económicamente para el SUS. Se hace necesaria la elaboración de un PCDT para la enfermedad, con el fin de establecer claramente los criterios para iniciar e interrumpir el tratamiento.

SUMÁRIO

1. CONDIÇÃO CLÍNICA	15
1.1 Aspectos epidemiológicos da condição clínica	16
1.2 Tratamento recomendado	16
1.2.1 <i>Tratamento sintomático</i>	17
1.2.2 <i>Tratamento específico com cisteamina</i>	18
2. A TECNOLOGIA	20
2.1 Aspectos farmacotécnicos, farmacodinâmicos e farmacocinéticos	20
2.2 Registro sanitário de medicamentos para doenças órfãs	21
3. ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS	23
3.1 Bases de dados e estratégia de busca	23
3.2 Critérios de inclusão e seleção de estudos	24
3.3 Descrição das evidências encontradas	27
3.4 Avaliação da qualidade da evidência	36
4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	40
4.1. Estimativas do custo do tratamento	40
5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	42
7. AVALIAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS	46
8. RECOMENDAÇÃO FINAL	47
REFERÊNCIAS	49

CONTEXTO

Em 2017, o Conselho Nacional de Justiça solicitou ao Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) a elaboração de parecer técnico-científico sobre a cisteamina (mercaptamina) para o tratamento da cistinose nefropática em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento em todo o Brasil.

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica da Universidade Federal de Minas Gerais que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

Portanto, as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos.

1. CONDIÇÃO CLÍNICA

A cistinose é uma doença autossômica recessiva, caracterizada pelo acúmulo do aminoácido cistina nos lisossomos, que resulta, eventualmente, na formação de cristais intracelulares (GAHL; THOENE; SCHNEIDER, 2002), causando a disfunção celular, com comprometimento tecidual e orgânico (NESTEROVA; GAHL, 2001). Acredita-se que esse acúmulo de cistina seja causado pela mutação no gene CTNS, que codifica a cistinosina, um transportador de cistina lisossomal (TOWN *et al.*, 1998).

Dependendo da idade do paciente e do grau de gravidade da doença, distinguem-se três formas clínicas de cistinose: a forma nefropática infantil, que é a forma mais frequente (aproximadamente 95% dos casos) e mais grave da doença, na qual os indivíduos geralmente desenvolvem sintomas clínicos relacionados à disfunção tubular proximal generalizada durante o primeiro ano de vida; a forma intermediária (que acomete cerca de 5% dos pacientes), geralmente diagnosticada entre os 15 e 25 anos, apresentando manifestações mais leves da forma nefropática infantil, e a forma adulta não-nefropática, também conhecida como cistinose não-nefropática ocular, caracterizada pela fotofobia, resultante do acúmulo de cristais de cistina na córnea e raramente diagnosticada antes da idade adulta (EMMA *et al.*, 2014; NESTEROVA; GAHL, 2001; WILMER; EMMA; LEVTCHENKO, 2010; WILMER *et al.*, 2011).

Na cistinose nefropática (CN), o acúmulo de cistina começa durante a vida fetal e afeta todos os tecidos. O dano celular e a disfunção orgânica, no entanto, são heterogêneos e variam em gravidade e progressão (EMMA *et al.*, 2014). De maneira geral, os pacientes cistinóticos são assintomáticos ao nascer e se desenvolvem normalmente durante os primeiros seis meses de vida (WILMER; EMMA; LEVTCHENKO, 2010). Posteriormente, nas crianças não tratadas, a CN se caracteriza por síndrome renal de Fanconi (poliúria, polidipsia, desidratação e acidose), crescimento pobre, raquitismo, fotofobia e função glomerular prejudicada, resultando em insuficiência renal completa e acúmulo de cistina em quase todas as células do corpo (NESTEROVA; GAHL, 2001). Por fim, o acúmulo contínuo de cistina pode levar ao comprometimento de outros

órgãos e sistemas, como os órgãos endócrinos, o sistema nervoso central e o sistema muscular (EMMA *et al.*, 2014; WILMER; EMMA; LEVTCHENKO, 2010).

Embora o acúmulo de cistina lisossomal seja a característica da doença, como já foi descrito, a patogênese da CN não está completamente elucidada, suscitando dúvidas sobre como a cistina lisossômica leva à disfunção celular e à síndrome renal de Fanconi. O que contribui para o surgimento de outras hipóteses patogênicas, como o metabolismo de adenosina trifosfato (ATP) alterado, o aumento da apoptose e a oxidação celular (WILMER; EMMA; LEVTCHENKO, 2010).

O diagnóstico da CN pode ser confirmado por meio da elevação dos níveis de cistina em leucócitos; pela demonstração de cristais de cistina na córnea pelo exame da lâmpada de fenda ou pela análise genética do gene CTNS (EMMA *et al.*, 2014; NESTEROVA; GAHL, 2001). É válido salientar que, após um ano de idade, a observação de cristais de cistina na córnea é patognomônica para a cistinose, enquanto a ausência dos cristais exclui o diagnóstico após a idade de dois anos. Além disso, a cistinose deve ser distinguida de outras causas hereditárias da síndrome renal de Fanconi (WILMER *et al.*, 2011).

1.1 Aspectos epidemiológicos da condição clínica

Estima-se que aproximadamente 500 pessoas, principalmente crianças, nos Estados Unidos e 2000 pessoas no mundo tenham diagnóstico de cistinose (CCIR, 2018). A CN possui uma incidência de um caso por 100.000 a 200.000 nascidos vivos (GAHL; THOENE; SCHNEIDER, 2002). Na província de Brittany, França, foi observada uma incidência de um caso para cerca de 26.000 nascidos vivos (BOIS *et al.*, 1976).

1.2 Tratamento recomendado

O diagnóstico precoce é fundamental para o controle da cistinose, pois garante que o tratamento seja realizado na fase inicial da doença, o que possibilita o crescimento corporal adequado e retarda o aparecimento da insuficiência renal e das complicações extra-renais (ELMONEM, 2016). O manejo da cistinose compreende duas abordagens:

tratamento sintomático da síndrome de Fanconi e terapia farmacológica específica com cisteamina (WILMER, 2011).

1.2.1 Tratamento sintomático

O tratamento sintomático da síndrome de Fanconi tem por objetivo: manter o balanço dos fluidos e eletrólitos corporais, promover o suporte nutricional, prevenir o raquitismo (WILMER, 2011; ELMONEM, 2016) e manter o equilíbrio ácido-base (ELMONEM, 2016). Para tanto, as seguintes abordagens podem ser adotadas, de acordo com a condição clínica do paciente:

- aporte adequado de água, devido à polidipsia e à poliúria;
- evitar a exposição prolongada ao calor e à luz solar, devido à fotofobia e ao prejuízo que a síndrome provoca na habilidade de transpiração, o que aumenta o risco de desidratação e de ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC);
- suplementação de potássio, sódio, bicarbonato e fosfato, sendo que a dose deve ser adaptada e regulada de acordo com as concentrações sanguíneas de cada paciente;
- suplementação de carnitina, que tem níveis plasmáticos e musculares reduzidos em pacientes com cistinose;
- implementação de alimentação por sonda nasogástrica em pacientes com falta de apetite, vômito frequente, disfunção oral e motora e anorexia;
- inibição do sistema renina-angiotensina, com o objetivo de reduzir a albuminúria e a proteinúria e desacelerar o declínio da filtração glomerular;
- utilização de indometacina, que reduz a poliúria e as perdas eletrolíticas;
- implementação de dieta hipercalórica;
- transplante renal nos casos de falência renal.

Também é recomendada a terapia hormonal das múltiplas endocrinopatias causadas pela cistinose, tais como: uso de insulina no diabetes, de levotiroxina no hipotireoidismo e de testosterona no hipogonadismo. A terapia com hormônio do crescimento é importante para recuperar e/ou manter a velocidade adequada do

crescimento (WILMER, 2011; ELMONEM, 2016).

1.2.2 Tratamento específico com cisteamina

A cisteamina é atualmente a única terapia específica disponível para os pacientes com cistinose (ELMONEM, 2016). O fármaco causa uma depleção do conteúdo lisossomal de cistina em todas as células e tecidos do organismo (WILMER, 2011; ELMONEM, 2016).

O medicamento melhora o prognóstico geral, atrasando a progressão para a doença renal de estágio terminal em cerca de 6 a 10 anos e, assim, a necessidade do transplante renal durante a infância (EMMA, 2014; ELMONEM, 2016). A cisteamina também tem demonstrado efetividade em prevenir ou postergar o desenvolvimento de algumas das complicações extra-renais (WILMER, 2011; ELMONEM, 2016), como o retardo do crescimento, o hipotireoidismo, a miopatia e as disfunções renal e pancreática, quando administrada no início da infância. Entretanto, a cisteamina oral não tem efeito sobre a síndrome de Fanconi, a infertilidade feminina e a acumulação corneal de cistina (ELMONEM, 2016).

Para que seja efetivo, o tratamento específico deve ser iniciado o mais precocemente possível, preferencialmente no primeiro ano de vida, e deve ser continuado durante toda a vida do paciente (WILMER, 2011; EMMA, 2014; ELMONEM, 2016), inclusive após o transplante renal, a fim de proteger os demais órgãos (WILMER, 2011).

Atualmente, o nível de cistina nos leucócitos é o único biomarcador disponível para monitorar a efetividade da terapia oral de redução da cistina. O nível de cistina tecidual no qual a insuficiência renal e as complicações extra-renais podem ser prevenidas é desconhecido. Dessa forma, o percentil 90 dos níveis de cistina (<1nmol 1/2 cistina por mg de proteína), encontrado em células polimorfonucleares heterozigotas, tem sido utilizado como o limite superior de cistina (WILMER, 2011; EMMA, 2014; ELMONEM, 2016).

Dentre as formulações farmacêuticas disponíveis, a mais comumente utilizada é o

bitartarato de cisteamina de liberação imediata (EMMA, 2014; ELMONEM, 2016). Este medicamento deve ser utilizado com um intervalo de seis horas entre as administrações - ou seja, quatro vezes por dia - visto que o conteúdo de cistina nos leucócitos volta aos seus níveis iniciais após esse intervalo de tempo (WILMER, 2011; ELMONEM, 2016). Maior adesão à terapia proporciona maior preservação do funcionamento glomerular. Assim, a cada ano de depleção ótima da cistina, cerca de um ano de função renal é preservada (ELMONEM, 2016).

Para que seja minimizada a ocorrência de efeitos adversos, o tratamento com cisteamina deve ser iniciado em doses baixas, que deve ser gradualmente aumentada (EMMA, 2014; ELMONEM, 2016) durante quatro a seis semanas (EMMA, 2014). Além disso, a definição da dose deve ser baseada na área de superfície corporal, variando entre a dose mínima de $1,30\text{g}/\text{m}^2$ e a dose máxima de $1,95\text{g}/\text{m}^2$ por dia (WILMER, 2011; ELMONEM, 2016).

2. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento/intervenção terapêutica

Via de administração: oral

Nome comercial: Cystagon® / Procysbi®

Fabricante: *Mylan Pharmaceuticals Inc.* - EUA/ *Orphan Europe SARL* - França (Cystagon®) / *Raptor Pharmaceuticals Inc.* - EUA/ *Almac Pharma Services Ltd* - Reino Unido (Procysbi®).

Apresentação: Cystagon® - cápsulas de 50mg e 150mg (cada cápsula contém bitartarato de cisteamina equivalente a 50mg e 150mg de cisteamina). Procysbi® - cápsulas de liberação prolongada de 25mg e 75mg (bitartarato de cisteamina).

Registro na ANVISA: não registrado. As duas apresentações são registradas no *Food and Drug Administration* (FDA) e na *European Medicines Agency* (EMA).

Indicação aprovada no FDA e EMA: Cystagon® é indicado para o tratamento de cistinose nefropática em crianças e adultos. Procysbi® é indicado para o tratamento de cistinose nefropática em adultos e crianças a partir de um ano de idade.

Reações adversas: as reações adversas mais frequentes envolvem o sistema gastrointestinal (náuseas, vômitos, diarreia) e sistema nervoso central (cefaleia), sendo mais frequentes no início do tratamento. A suspensão temporária do tratamento e a sua reintrodução gradual podem melhorar a tolerância.

2.1 Aspectos farmacotécnicos, farmacodinâmicos e farmacocinéticos

A cisteamina, também chamada de mercaptamina, é um aminotiol que atua como agente depletor de cistina no tratamento da cistinose nefropática. É utilizada como bitartarato de cisteamina, que no intestino é rapidamente convertido em cisteamina. No interior dos lisossomos, a cisteamina reage com a cistina para formar um dissulfureto misto de cisteamina e cisteína. O dissulfureto misto é então removido dos lisossomos pelo sistema intacto de transporte de lisina. O objetivo do tratamento é

manter os níveis de cistina leucocitária inferiores a 1 nmol hemicistina/mg de proteína. Por isso, as concentrações de cistina nos leucócitos devem ser monitorizadas, de forma a permitir o ajustamento da dose (EMA, 2018).

Para a apresentação de liberação imediata, Cystagon[®], a dosagem de cisteamina em crianças até 12 anos de idade deve ser calculada com base na superfície corporal e a dose recomendada é de 1,30g/m²/dia de base livre, dividida em quatro doses diárias. Em indivíduos com idade superior a 12 anos e com peso superior a 50kg, a dose recomendada é de 2g/dia, dividida em quatro doses diárias. Os níveis leucocitários devem ser medidos 5-6 horas após a administração e verificados mensalmente quando se está no início do tratamento e, quando a dose é estável, a cada três ou quatro meses (EMA, 2017).

Para a apresentação de liberação prolongada, Procysbi[®], a dose recomendada é de 1,30g/m²/dia dividida em duas doses diárias. A determinação da cistina leucocitária e/ou cisteamina plasmática deve ser obtida 12,5 horas após a dose da noite do dia anterior e, portanto, 30 minutos após a administração da dose da manhã seguinte (EMA, 2018).

Para ambas as apresentações, a fim de evitar a intolerância, as doses iniciais deverão ser de 1/4 a 1/6 da dose de manutenção prevista, aumentando progressivamente durante 4 a 6 semanas. A dose deve ser aumentada se a tolerância for adequada e se o nível de cistina leucocitária se mantiver acima de 1 nmol hemicistina/mg de proteína. A dose máxima utilizada nos ensaios clínicos da apresentação de liberação imediata foi de 1,95 g/m²/dia e a utilização de doses superiores a esta não é recomendada (EMA, 2017; EMA, 2018).

2.2 Registro sanitário de medicamentos para doenças órfãs

A cisteamina não possui registro na ANVISA. O Cystagon[®] foi aprovado pelo FDA em 1994 e pela EMA em 1997, enquanto o Procysbi[®] foi aprovado em 2013 pelas duas agências.

Atualmente, no Brasil, o medicamento é adquirido judicialmente e possui autorização para importação com base na RDC Nº 8, de 28 de fevereiro de 2014, que autoriza a importação dos medicamentos constantes na lista de medicamentos liberados em caráter excepcional, que considera medicamentos que não estão disponíveis no mercado brasileiro, com ausência de opção terapêutica para a indicação pleiteada, que possuam comprovação de eficácia e segurança do medicamento por meio de literatura técnico-científica indexada e com comprovação de registro no país de origem ou no país onde está sendo comercializado para a indicação terapêutica requerida. A importação deve estar vinculada a uma determinada entidade hospitalar e/ou entidade civil representativa ligadas à área de saúde (ANVISA, 2014a; ANVISA, 2014b)

A ANVISA publicou em 28/12/2017 a RDC nº 205, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. A legislação define como doença rara aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, conforme definido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e, como novo medicamento aquele com insumo farmacêutico ativo (IFA) inédito no país para a doença rara específica. Para que o medicamento seja considerado como “medicamento para doença rara”, este deve ter o objetivo de tratar, diagnosticar ou prevenir a doença rara e deve ser utilizado em condição séria debilitante; e que se proponha a alterar de forma clinicamente significativa a evolução ou possibilite a remissão da doença (ANVISA, 2017).

O procedimento especial prevê prazos mais curtos para a anuência de ensaios clínicos no Brasil e para a análise das petições de registro, sendo dispensada a apresentação de estudos de fase III, quando este não for viável (ANVISA, 2017).

3. ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS

3.1 Bases de dados e estratégia de busca

O objetivo deste PTC foi analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia, a efetividade e a segurança da cisteamina para o tratamento da cistinose nefropática. Para a sua elaboração, estabeleceu-se uma pergunta, cuja estruturação se apresenta no Quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada utilizada para elaboração do PTC

P	População	Pacientes com cistinose nefropática
I	Intervenção (tecnologia)	Cisteamina (mercaptamina)
C	Comparação	Tratamentos paliativos ou placebo
O	Desfechos (Outcomes)	Efetividade <u>Desfechos principais:</u> concentração de cistina nos leucócitos e função renal. <u>Desfechos secundários:</u> crescimento, cristais corneais de cisteamina, função tireoideana e cognição. Segurança: efeitos adversos
S	Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais (retrospectivos e prospectivos)

Pergunta: A cisteamina é mais eficaz, efetiva e segura que os tratamentos paliativos ou ao placebo para o tratamento da cistinose nefropática?

As estratégias de busca utilizadas para cada uma das bases de dados eletrônicas pesquisadas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Busca bibliográfica realizada em 22/12/2017

Bases	Estratégia de busca
<i>Medline</i> (via Pubmed)	'((((("Cystinosis"[Mesh]) OR Cystinosis[Text Word]) OR "Cystinosis, Infantile Nephropathic" [Supplementary Concept]) OR Cystinosis, Infantile Nephropathic[Text Word]) OR "Fanconi Syndrome"[Mesh]) OR Fanconi Syndrome[Text Word]) OR (((((((Cystine Disease[Text Word]) OR cystine storage disease) OR storage disease, cystine) OR cystinosis) OR lysosomal cystine transport protein, defect of) OR defect of cystinosis) OR nephropathic cystinosis) OR cystine diathesis) OR diatheses, cystine) OR cystinosis, nephropathic) OR syndrome, fanconi))) AND (((("Cysteamine"[Mesh]) OR Cysteamine[Text Word]) OR beta-Mercaptoethylamine[Text Word]) OR (((((Mercamine[Text Word]) OR 2-Aminoethanethiol[Text Word]) OR Cystagon[Text Word]) OR Cysteamine Bitartrate) OR Tartrate, Cysteamine) OR Becaptan) OR Procsybi))
<i>The CochraneLibrary</i>	#1 MeSH descriptor: [Cystinosis] explode all trees #2 Cystinosis (Word variations have been searched) #3 Cystinosis, Infantile Nephropathic (Word variations have been searched) #4 MeSH descriptor: [Fanconi Syndrome] explode all trees #5 Fanconi Syndrome (Word variations have been searched) #6 {or #1-#5} #7 MeSH descriptor: [Cysteamine] explode all trees #8 Cysteamine (Word variations have been searched) #9 Cysteamine Bitartrate (Word variations have been searched) #10 Cystagon (Word variations have been searched) #11 {or #7-#10} #12 #6 and #11
<i>EMBASE</i>	#1 'cystinosis'/exp OR 'cystinosis' OR 'abderhalden disease' OR 'abderhalden fanconi syndrome' OR 'cystine storage disease' OR 'lignac fanconi syndrome' #2'mercaptamine'/exp OR 'mercaptamine' OR '1 amino 2 mercaptoethane' OR '2 aminoethanethiol' OR '2 aminothioethanol' OR '2 mercapto ethylamine hydrochloride' OR '2 mercaptoethyl ammonium chloride' OR '2 mercaptoethylamine' OR '2 mercaptoethylamine hydrochloride' OR 'aminoethanethiol and becaptan' OR 'beta mercapto ethylamine' OR 'beta mercapto ethylamine hcl' OR 'beta mercaptoethylamine' OR 'cystadrops' OR 'cystagon' OR 'cystaran' OR 'cysteamine' OR 'cysteamine bitartrate' OR 'cysteamine hydrochloride' OR 'dropcys' OR 'lambratene' OR 'mercamine' OR 'mercaptamine bitartrate' OR 'mercaptamine chloric acid' OR 'mercaptamine hydrochloride' OR 'mercaptamine tartrate' OR 'mercaptoamine' OR 'mercaptoethanolamine' OR 'mercaptoethylamine' OR 'mercaptoethylamine hydrochloride' OR 'nsc 25116' OR 'procsybi' OR 'thioethanolamine' OR 'wr 347' OR 'mercaptamina' OR 'Cystagon' #1 and #2
<i>LILACS</i>	("CYSTINOSIS" or "CYSTINOSIS, NEPHROPATHIC") or "FANCONI SYNDROME" or "FANCONI SYNDROME WITHOUT CYSTINOSIS" [Palavras] and (("CYSTEAMINE" or "CYSTEAMINE BITARTRATE") or "CYSTAGON") or "BETA-MERCAPTOETHYLAMINE") or "MERCAMINE" [Palavras]

3.2 Critérios de inclusão e seleção de estudos

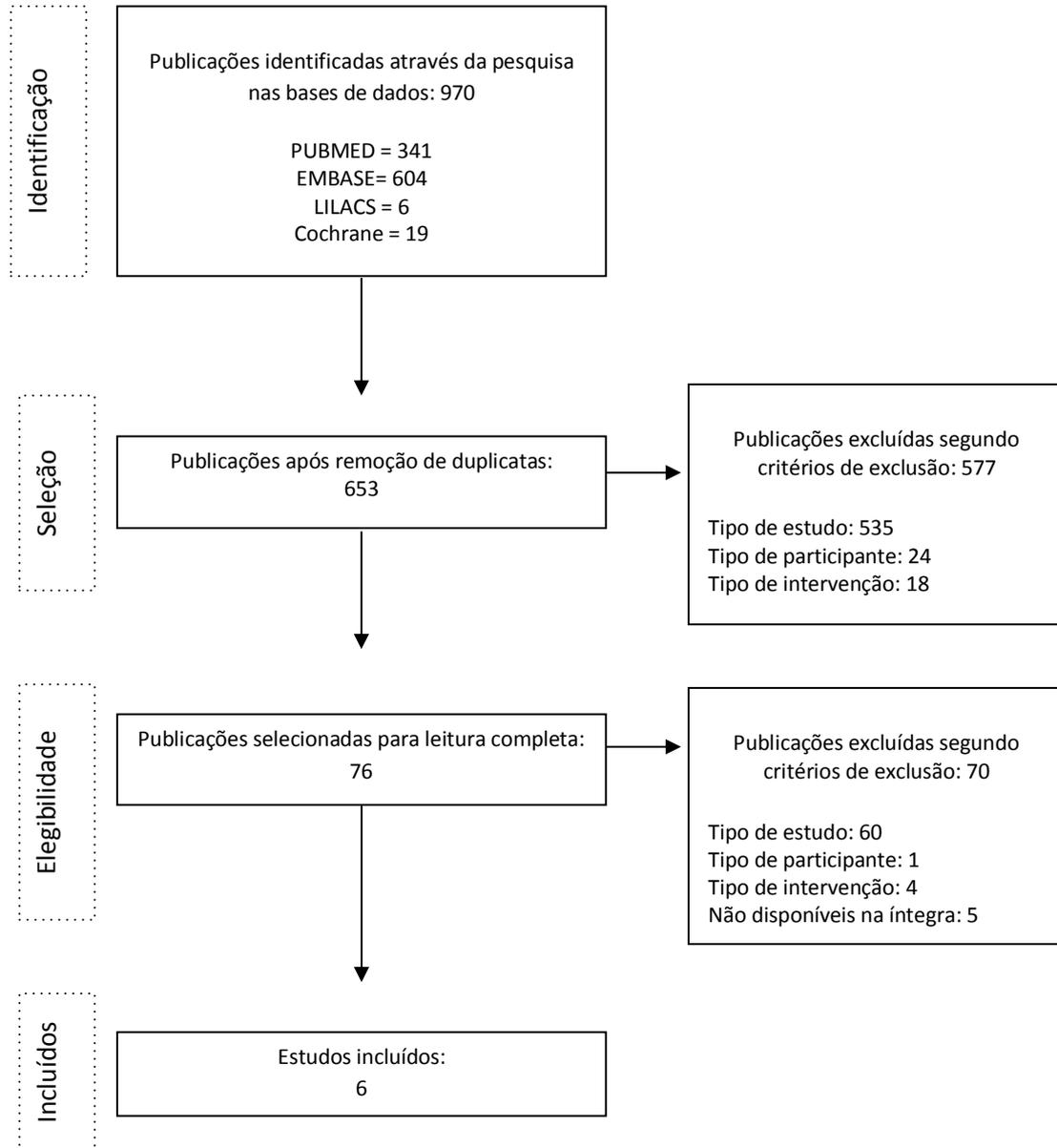
Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliaram o uso da cisteamina em comparação com placebo ou tratamento paliativo em pacientes com diagnóstico de cistinose nefropática.

As revisões sistemáticas foram consideradas elegíveis se incluíssem ensaios clínicos sobre a eficácia e/ou segurança da cisteamina em comparação com o placebo ou o tratamento paliativo em pacientes com cistinose nefropática.

Para ensaios clínicos e estudos observacionais, aplicaram-se os seguintes critérios de exclusão: tipo de estudo (ensaios clínicos não controlados, ensaios clínicos fase I e II, estudos piloto, estudos econômicos, coortes sem comparação), tipo de intervenção (estudos em que a cisteamina foi utilizada como colírio ou outros tipos de formulações não-sistêmicas), tipo de comparadores (estudos nos quais a cisteamina foi comparada com outra formulação de cisteamina), e tipo de pacientes (pacientes portadores de outra doença que não a cistinose nefropática).

Os resultados da busca foram agrupados em um gerenciador de referências (EndNote). Foram eliminados estudos em duplicatas e, em seguida, aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 76 estudos para a leitura completa. Posteriormente, foram selecionados: 1 ensaio clínico, 2 estudos de coorte e 3 estudos transversais (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos.



3.3 Descrição das evidências encontradas

Os estudos incluídos consistem em um ensaio clínico com controle histórico e não-randomizado, um estudo de coorte retrospectiva, um estudo de coorte prospectiva e três estudos transversais (Figura 2).

Gahl *et al.*, 1987

Estudo multicêntrico conduzido para avaliar os efeitos em longo prazo da depleção de cistina pela cisteamina na função renal e no crescimento de crianças com cistinose. O estudo foi realizado com pacientes de três centros, que tinham diagnóstico prévio ou recente de cistinose, nos quais a concentração de cistina foi avaliada nos leucócitos. Todos os pacientes tinham elevados níveis de cistina nos leucócitos, sendo a média de 9,3 nmol de metade de cistina por miligrama de proteína (normal < 0,2). Foram excluídos das análises pacientes: com nível de creatinina sérica > 4 mg/dL; examinados apenas uma vez; que tiveram que fazer hemodiálise, transplante, não toleraram a cisteamina ou não foram à consulta no período especificado no protocolo. Os pacientes foram examinados a cada quatro meses pelos seus médicos, os quais enviavam os resultados clínicos e laboratoriais para o coordenador do estudo. Cloridrato de cisteamina foi administrado a cada seis horas em uma dose inicial diária de 10mg/kg de peso corporal. Essa dose foi aumentada em 10 mg/kg diários a cada duas ou três semanas, de modo que os valores de cistina nos leucócitos fosse < 2 nmol de metade de cistina por miligrama de proteína cinco a seis horas após a administração. A dose foi reduzida ou temporariamente retirada se ocorresse doença aguda ou intolerância gastrointestinal. A dose média foi de $51,3 \pm 7,2$ (33,5 - 66,4) mg/kg diários. Foi utilizado um controle histórico de 55 pacientes com cistinose estudados entre 1976 e 1978, os quais tinham recebido ácido ascórbico (200mg/kg/dia) ou placebo por até 28 meses. As mudanças na função glomerular renal foram avaliadas pela determinação do clearance de creatinina. A velocidade de crescimento em cada um dos anos de vida foi determinado a partir da mudança na altura entre aniversários consecutivos.

Foram incluídas 93 crianças com cistinose nefropática que receberam cisteamina e que foram comparadas com os 55 controles históricos, os quais incluíam 28 crianças que receberam placebo e 27 que receberam terapia com ácido ascórbico. Nos três grupos, as médias das variáveis clínicas na linha de base foram semelhantes. Portanto, os dados do grupo que recebeu ácido ascórbico e placebo foram reunidos e comparados com o grupo que recebeu cisteamina. Dentre as 93 crianças, foram excluídas: 13 por não-adesão, normalmente devido à intolerância ao medicamento, e 11 por falência renal. No grupo controle, 2 pacientes deixaram o estudo por não-adesão e 9 morreram ou precisaram de diálise. As análises foram realizadas para os 148 pacientes, independente de eles terem sido posteriormente excluídos. Entre os pacientes tratados por pelo menos um ano, os valores de cisteamina nos leucócitos caíram para mediana de $1,7 \pm 0,2$ nmol durante o tratamento. Nenhum paciente tratado morreu durante o estudo, mas um morreu após a exclusão por falência renal; quatro controles morreram durante o estudo. Função glomerular: O clearance de creatinina dos controles caiu em uma média de 5 ml/min/1,73m^2 durante 1,3 anos; o clearance de creatina permaneceu inalterado por 2,8 anos nos pacientes tratados. No final do estudo, a média do clearance de creatinina era $8,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ maior no grupo tratado. Para 21 pacientes que receberam a cisteamina por curto período de tempo (< 12 meses) não houve diferença significativa para o clearance de creatinina em relação a um grupo de 16 controles. Para os pacientes que receberam o tratamento precocemente (n=73), a função renal permaneceu bem melhor do que o grupo controle. Função tubular: Não houve melhora nos sintomas da síndrome de Fanconi entre os pacientes tratados. Mudanças oculares e de crescimento: não houve mudanças nos cristais de cistina na córnea dos pacientes tratados. O aumento médio da altura entre os dois e três anos de idade no grupo de pacientes tratados por pelo menos um ano e com um nível inicial de creatinina sérica $\leq 2 \text{ mg/dL}$ foi de 93% da normalidade; em pacientes com idade entre três e oito anos o valor flutuou de 71 a 83%. No grupo controle estudado por pelo menos um ano, o valor médio foi de 54% em crianças entre dois e três anos; em crianças entre três e oito anos o valor variou de 50 a 74%. Durante o primeiro ano de tratamento, o aumento médio da altura foi

73,5±3,4% da normalidade, comparado com 59,2±3,7% no grupo controle. Efeitos adversos: náusea e vômito foram responsáveis por 14% da taxa de não-adesão. Não houve episódios de neutropenia, convulsão, letargia ou sonolência. Os autores concluíram que a cisteamina ajuda a manter a função renal e melhora o crescimento.

Limitações: o estudo utilizou um controle histórico, sendo que uma parte recebeu placebo e a outra terapia com ácido ascórbico. Os exames laboratoriais foram realizados em cada centro participante, sendo que cada um deles utilizou padrões de qualidade e valores de referência normal específicos. Da mesma forma, o tratamento sintomático com eletrólitos e outras suplementações necessárias foram instaurados pelos médicos locais. O autor declarou que houve possibilidade de viés na estratificação dos grupos. Não houve diferença significativa no clearance de creatinina final entre os pacientes que receberam uma dose de cisteamina $\leq 50\text{mg/kg/dia}$ e para aqueles em que a dose foi maior. Tamanho amostral pequeno.

Markello *et al.*, 1993

Estudo de coorte realizado entre o período de 1960 e 1992 em crianças com cistinose nefropática, admitidas e estudadas no *National Institutes of Health* (NIH), cujo o clearance de creatinina de 24 horas foi medido pelo menos duas vezes. O diagnóstico foi realizado com base nos achados de cristais de cistina em amostras de biópsia, cristais corneais no exame de lâmpada de fenda ou concentração elevada de cistina nos leucócitos. As crianças foram divididas em três grupos: (i) 17 foram adequadamente tratadas com cisteamina, visto que elas tiveram uma depleção de cistina dos leucócitos (média de cistina nos leucócitos $\leq 2\text{nmol}$ de metade de cistina por miligrama de proteína) e começaram o tratamento antes dos dois anos de idade; o tratamento durou uma média de 7,1 anos; (ii) 32 foram parcialmente tratadas, pois tiveram pobre adesão ao tratamento (média de cistina nos leucócitos $> 2\text{nmol}$ de metade de cistina por miligrama de proteína) ou começaram a terapia após os dois anos de idade; o tratamento durou uma média de 4,5 anos; (iii) 67 crianças não foram tratadas, sendo que 27 nunca receberam tratamento e 40 permaneceram nesse grupo até que

começaram a receber a cisteamina e foram trocadas para um dos grupos anteriores.

As 17 crianças que foram adequadamente tratadas tiveram um diagnóstico mais precoce em relação às 32 crianças que foram parcialmente tratadas e às 17 que nunca receberam o tratamento ($p < 0,01$); elas também iniciaram o tratamento mais cedo e tiveram excelente depleção de cistina dos leucócitos ($p = 0,001$). O grupo de crianças que estavam na eminência de falência renal quando deixaram o NIH incluiu 59% (16 de 27) das crianças que nunca foram tratadas e 66% das crianças que foram parcialmente tratadas (21 de 32). Nenhuma das crianças que foi adequadamente tratada teve eminência de falência renal e o valor médio de creatinina sérica e de clearance de creatinina estava próximo da normalidade na idade média de 8,3 anos. As 67 crianças não tratadas tinham um clearance de creatinina que caiu para $0\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ aos 10 anos de idade; nenhuma teve um aumento da função renal quando muito jovens. O clearance de creatinina nas 49 crianças tratadas com cisteamina aumentou em um padrão logarítmico durante os primeiros cinco anos de vida e depois decresceu linearmente com a idade. Em ambos os aspectos, as crianças tratadas se assemelhavam com crianças normais. As crianças que receberam tratamento adequado tiveram uma taxa de crescimento normal até os 12 anos.

Os autores concluíram que crianças com cistinose tratadas precoce e adequadamente com cisteamina tem a função renal aumentada durante os cinco primeiros anos de vida e que depois declina em uma taxa normal. Pacientes com pior adesão ao tratamento e aqueles tratados em uma idade mais avançada têm pior desempenho.

Limitações: Estudo retrospectivo e com pequeno tamanho amostral. Uma parte das crianças pertencente ao grupo de não tratadas foi posteriormente realocada para os outros dois grupos de estudo. As crianças foram acompanhadas até o momento de que deixaram de ser atendidas pelo NIH, o que não permite avaliar os desfechos após esse momento.

Kimonis *et al.*, 1995

Neste estudo transversal, foi avaliado se a cisteamina tem um efeito benéfico sobre a função tireoidiana e o crescimento em pacientes com cistinose nefropática. Foram incluídos 101 pacientes, admitidos no protocolo de cisteamina do *National Institute of Child Health and Human Development*, entre 1978 e 1994, com idade entre sete meses e 36 anos. Estes indivíduos foram divididos em três grupos de terapia com cisteamina ou fosfocisteamina: grupo A, 28 pacientes com boa terapia (iniciada antes de dois anos de idade, mantendo um valor mediano de cistina leucocitária $<2\text{nmol}$ de meia cistina/mg de proteína); grupo B, 26 pacientes com terapia parcial (iniciada entre dois e cinco anos de idade, mantendo um valor mediano de cistina leucocitária $>2\text{nmol}$ de meia cistina/mg de proteína) e grupo C, 47 pacientes com terapia pobre (iniciada após cinco anos de idade). O diagnóstico baseou-se em uma avaliação clínica e no valor elevado de cistina nos leucócitos (normal, $< 0,2\text{ nmol}$ de meia cistina/mg de proteína; cistinótica, $3\text{-}23\text{nmol}$ de meia cistina/mg de proteína). A cisteamina/fosfocisteamina foi administrada numa dose de $1,3\text{-}1,95\text{g/m}^2$ ao dia ou base livre de $60\text{-}90\text{mg/kg}$ ao dia para pacientes pré-transplantes e aproximadamente 50mg/kg ao dia para pacientes pós-transplante. Para avaliar a função tireoidiana, foram considerados os níveis de TSH, T4 e T4 livre. Uma análise de *Kaplan-Meier* foi realizada para cada grupo de tratamento, utilizando a terapia de reposição de T4 como ponto final. Um modelo de regressão de riscos proporcionais ajustado foi realizado, tendo como variável dependente o tempo de reposição de T4 e como variáveis independentes a idade em que começou a terapia com cisteamina/fosfocisteamina, a idade em que a cistinose foi diagnosticada e o gênero. Para avaliar o crescimento, foram determinados os *z-scores* de altura para cada paciente e o déficit da idade óssea, calculado como a diferença entre a idade cronológica e a idade óssea.

A idade média do paciente, bem como a idade média no diagnóstico, no início da cisteamina e no transplante renal, aumentaram do grupo A para o B para o C. Os valores médios de cistina nos leucócitos refletiram o nível de conformidade do grupo. Um paciente do grupo A recebeu um aloenxerto renal, enquanto 8 dos 26 pacientes do grupo B e 42 dos 47 pacientes do grupo C foram submetidos a transplante renal. Um

paciente no grupo A (4%) necessitou de reposição de T4, em contraste com 7 no grupo B (27%) e 37 no grupo C (79%). O paciente do grupo A com reposição de T4 não foi o mesmo que recebeu um aloenxerto renal. Este paciente começou a reposição de T4 com 3,3 anos de idade, devido a níveis de TSH de 7,5-11mU/L, e iniciou a terapia com cisteamina com 20 meses de idade. Nenhum outro paciente do grupo A apresentou um nível de TSH maior que 10mU/L. No grupo B, os sete indivíduos que receberam reposição de T4 começaram a terapia com idade 1-9 anos, após o início do tratamento com cisteamina. Os 37 pacientes do grupo C que receberam reposição de T4, começaram essa terapia com idades variando de 2-28 anos e a terapia com cisteamina com pelo menos 11,5 anos de idade.

A probabilidade de permanecer livre de reposição de T4 foi maior para pacientes do grupo A do que para pacientes do grupo B ($p = 0,09$) ou grupo C ($p = 0,004$). Os grupos B e C diferiram com um valor de $p = 0,08$. O risco de reposição de T4 foi maior com o aumento da idade no início da terapia com cisteamina/fosfocisteamina (RR 0,042; $p = 0,01$). A terapia com cisteamina também melhorou a média do *z-scores* de altura ajustados pela idade (C vs. A, $p = 0,001$; C vs. B, $p=0,033$; A vs. B, $p=0,09$) e reduziu o déficit de idade óssea em 1,5 ano a cada dez anos de terapia anterior com cisteamina.

Os autores concluem que a terapia oral com cisteamina ajuda a prevenir o hipotireoidismo e aumenta o crescimento de pacientes com cistinose nefropática.

Limitações: o delineamento do estudo constitui uma limitação importante, assim como a ausência de um comparador ativo ou placebo frente a cisteamina/fosfocisteamina.

Van't Hoff e Gretz, 1995

Estudo retrospectivo usando como comparador controle histórico não tratado, conduzido para avaliar a eficácia da cisteamina e da fosfocisteamina - consideradas equivalentes pelos autores - no tratamento da cistinose. Os dados referentes ao pós-tratamento foram retrospectivamente coletados para um intervalo de 4 meses de

seguimento; os dados pré-tratamento foram derivados da última consulta clínica, desde que ela tivesse sido realizada menos de 30 dias antes do tratamento. A função renal foi avaliada pela concentração plasmática de creatinina; o crescimento pelo desvio padrão da altura para períodos de um ano entre um e onze anos de idade; a concentração de cistina nos leucócitos foi utilizada como parâmetro bioquímico de avaliação da eficácia de depleção de cistina. Cinquenta e nove pacientes com cistinose foram tratados com cisteamina (n = 29) ou fosfocisteamina (n = 30) no Reino Unido até maio de 1990. No final do estudo, 46 (78%) pacientes permaneceram em tratamento; um paciente desenvolveu insuficiência renal no estágio final e seis morreram. A eficácia foi avaliada em 44 pacientes que receberam o medicamento antes da diálise ou do transplante renal. O tratamento foi iniciado com uma idade mediana de 2,2 anos (intervalo 0,6 a 9,0 anos; n= 44) e continuou por uma duração mediana de 3,6 anos (intervalo 0,01 a 11,2 anos). A dose final de cisteamina estava disponível para 38 dos 44 pacientes, sendo que: 14 receberam uma dose média de 33mg/kg por dia e 24 receberam uma dose média de 84mg/kg por dia. Função renal (n=31): os pacientes tratados apresentaram concentrações plasmáticas de creatinina significativamente menores aos seis e oito anos do que um grupo histórico de pacientes que não receberam cisteamina ($p < 0,0001$ e $p < 0,0003$, respectivamente). Crescimento (n=39): não houve diferenças significantes entre os escores de desvio padrão de pré-tratamento e pós-tratamento para a altura final, sugerindo manutenção da taxa de crescimento. Na análise transversal do desvio padrão da altura, houve decréscimo entre a idade de 1 e 10 anos no controle histórico; para o grupo de pacientes tratados, a curva foi positiva a partir dos dois anos de idade. Concentração de cistina nos leucócitos (n=34): a concentração de cistina nos leucócitos foi inferior ao limite superior aceito (1nmol 1/2 cistina/mg de proteína) em 21% das determinações. Não houve diferenças significantes entre os valores médios de pré-tratamento e pós-tratamento para a concentração de cistina nos leucócitos. Os autores concluíram que o tratamento com cisteamina foi benéfico, mas podem-se obter melhorias adicionais através de uma melhor monitorização da terapia.

Limitações: estudo retrospectivo com pequeno tamanho amostral. O parâmetro utilizado para a avaliação da função renal foi a concentração plasmática de creatinina. A comparação dos dados de crescimento entre o grupo tratado e controle histórico foi apenas descritiva.

Vaisbich e Koch, 2010

Estudo multicêntrico brasileiro realizado para avaliar função renal, resposta a terapia com cisteamina e complicações extra-renal. Os pacientes foram selecionados por meio de questionários enviados aos centros de diálise brasileiros e por meio de um *website* criado para divulgar informações sobre a doença e o estudo. Foram identificados 102 pacientes que iniciaram o uso de cisteamina entre 2000 e 2008, cujos desfechos foram avaliados no ano de 2008. Os pacientes foram divididos em três grupos: Grupo 1, contemplando todos os pacientes identificados no período; Grupo 2, composto pelos pacientes do grupo 1 que iniciaram cisteamina antes dos dois anos de idade (n=20); e Grupo 3, controle histórico composto por pacientes que estavam sem tratamento com cisteamina até 1998 (n=18). Os desfechos do grupo 3 foram analisados com base nos dados do ano de 1998 e todos esses pacientes estão incluídos no grupo 1, pois iniciaram o tratamento após dois anos de idade. A função renal foi avaliada com base no estágio da doença renal crônica (DRC), que é definido com base na taxa de filtração glomerular e lesão renal, variando de I a V.

Comparando-se o grupo 2 (tratamento com cisteamina) com o grupo 3 (controle histórico), verificou-se que 75% dos pacientes do grupo 2 e 16,5% do grupo 3 apresentavam função renal normal com dano renal inicial (DRC I). Entre os pacientes que iniciaram cisteamina antes dos dois anos de idade, 25% tinham IRC na idade média de 5,3 anos, enquanto que no controle histórico, 72% apresentavam IRC na idade média de 5 anos. Insuficiência renal terminal ou dialítica (DRC-V) foi verificada em um paciente do grupo 2 que, conseqüentemente, foi submetido a transplante, e em 9 pacientes (50%) do grupo 3, sendo que 5 deles estavam em diálise e 4 passaram por transplante. Em relação às complicações extra-renais, foi diagnosticado

hipotireoidismo em 10,0% dos pacientes do grupo 2 e em 61,1% do grupo 3. Os parâmetros de crescimento, peso e altura, foram melhores nos pacientes do grupo 2 em comparação ao grupo 3, porém não foi realizada análise estatística comparando os valores encontrados para os dois grupos.

Analisando todos os 102 pacientes identificados em tratamento com cisteamina, 58,8% apresentavam insuficiência renal crônica terminal ou dialítica (DRC-V) e 22,5% (n=23) função renal normal com dano renal inicial e 61,7% tiveram diagnóstico de hipotireoidismo

Limitações: o estudo utilizou um controle histórico com uma diferença de 10 anos da avaliação dos desfechos no grupo que foi tratado com cisteamina. O desenho do estudo consiste em uma limitação importante.

Viltz e Trauner, 2013

O estudo avaliou se o tratamento precoce com cisteamina está associado com um desfecho cognitivo mais favorável em pacientes com cistinose nefropática. Neste estudo transversal, os indivíduos com cistinose nefropática (n = 46, de 3 a 18 anos) e o grupo controle sem cistinose nefropática (n = 85, de 2 a 22 anos) foram submetidos a testes cognitivos para determinar inteligência, habilidades espaciais e habilidades motoras. A idade no diagnóstico e a idade no início do tratamento com cisteamina foram registradas no momento do teste. O diagnóstico da cistinose nefropática baseou-se na apresentação clínica e por concentrações elevadas de cistina nos leucócitos. Pacientes com qualquer outra condição que possa afetar negativamente a função cognitiva foram excluídos. A inteligência foi medida usando a Escala de Inteligência de Wechsler adequada à idade. A capacidade visual foi avaliada usando o teste de Relações Espaciais da Bateria Psicoeducativa Woodcock-Johnson, para indivíduos com idade ≥ 2 anos. As habilidades motoras visuais foram medidas com o Teste de Desenvolvimento de Integração Visual-Motor de Beery-Buktenica, para indivíduos com idade ≥ 2 anos. Os três testes apresentaram pontuação média de 100 ± 15 .

Os controles foram combinados com o grupo de pacientes com tratamento precoce (com idade < 2) e o grupo de pacientes com tratamento tardio (com idade ≥ 2) com base na idade e no perfil socioeconômico. Pacientes com tratamento tardio (inteligência: n = 14; habilidades espaciais e habilidades motoras: n = 11) obtiveram resultados significativamente menores nas medidas de QI verbal (p = 0,022), desempenho (p = 0,023) e em escala completa (p = 0,013), bem como em um teste de habilidades espaciais (p = 0,038) quando comparado com pacientes com tratamento precoce (n = 14; n = 29; n = 30) e aos controles ((n = 85; n = 85; n = 81); (p < 0,001; grupos vs. controle)). Independentemente da idade do tratamento, ambos os grupos de indivíduos com cistinose apresentaram comprometimento das habilidades motoras em comparação com os controles (p < 0,001; grupos vs. controle); pacientes com tratamento precoce não apresentaram significância estatística nessa área.

Para os autores, o tratamento precoce com cisteamina parece melhorar a função intelectual na cistinose nefropática. No entanto, o fato de que a função motora visual não foi melhorada com o tratamento precoce de cisteamina sugere que os mecanismos subjacentes ao desempenho motor visual podem ser diferentes de outras áreas da cognição neste transtorno.

Limitações: os autores consideraram a falta de informação sobre o grau de dano renal dos indivíduos antes do início do tratamento com cisteamina e a falta de informações quanto a função renal dos participantes no momento do teste. Para eles, a disfunção renal pode estar associada a déficits cognitivos globais. O desenho do estudo constitui uma limitação importante.

3.4 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade metodológica foi avaliada utilizando-se escalas padronizadas, segundo o delineamento de cada um dos estudos incluídos. Foi utilizada a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane para o ensaio clínico (Higgins e Green, 2017) e, para os estudos de coorte, foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa (WELLS *et al.*, 2009). Quanto aos estudos transversais, atualmente não existe uma escala validada

para a sua avaliação.

A ferramenta da Cochrane permite a avaliação crítica da qualidade metodológica de um ensaio clínico, de acordo com aspectos do risco de viés que são característicos desse tipo de estudo: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses (Higgins e Green, 2017).

Segundo Wells *et al.* (2009) a avaliação da qualidade de estudos observacionais é essencial para compreensão adequada dos estudos. O sistema de estrelas foi desenvolvido e os estudos são julgados em três categorias principais: seleção, comparabilidade e desfechos. Para as coortes, as categorias “seleção” e “desfechos” podem receber no máximo uma estrela (*) para cada subitem numerado, enquanto que a categoria “comparabilidade” pode receber no máximo duas estrelas. A pontuação total máxima é de nove estrelas e escores acima de seis estrelas são indicativos de alta qualidade metodológica.

Uma sistematização da avaliação da qualidade do ensaio clínico e dos estudos do tipo coorte incluídos pode ser visualizada nos quadros 2 e 3, respectivamente. A qualidade dos estudos variou de muito baixa a moderada, sendo que todos eles apresentaram algum tipo de limitação importante.

Gahl *et al.* (1987) desenvolveram um ensaio clínico aberto, não-aleatorizado e sem cegamento dos avaliadores e da mensuração dos resultados. Foi utilizado um controle histórico de participantes de um outro estudo, no qual os pacientes foram tratados com placebo ou ácido-ascórbico. Não houve informação suficiente para a avaliação da possibilidade de ocorrência de viés no relato dos resultados. O estudo pode ser considerado de baixa qualidade (Quadro 2).

Quadro 2: Avaliação de ensaio clínico, segundo ferramenta de risco de viés da Cochrane

Itens	Estudo Gahl <i>et al.</i> , 1987
Geração da sequência de Alocação	Alto risco

Sigilo de Alocação	Alto risco
Cegamento dos investigadores e pacientes	Alto risco
Cegamento dos avaliadores dos resultados	Alto risco
Dados dos desfechos incompletos	Risco incerto
Relato seletivo de desfechos	Risco incerto
Outros vieses	Risco incerto

Markello *et al.* (1993) conduziram uma coorte retrospectiva em que pacientes tratados, parcialmente tratados e não tratados foram avaliados quanto ao controle da doença. Entretanto, as características sociodemográficas dos pacientes pertencentes aos diferentes grupos não são apresentadas, o que não permite avaliar o grau de comparabilidade entre eles. Além disso, as crianças foram acompanhadas somente até o momento em que deixaram de ser atendidas pelo NIH, o que não permite avaliar os desfechos após esse momento. A qualidade metodológica pode ser considerada de grau moderado (Quadro 3).

Van't Hoff e Gretz (1995) conduziram uma coorte retrospectiva em que pacientes tratados foram comparados com um controle histórico de pacientes incluídos em um outro estudo. O parâmetro utilizado para a avaliação da função renal foi apenas a concentração plasmática de creatinina, visto que o clearance de creatinina não foi medido durante o período avaliado. A comparação dos dados de crescimento entre o grupo tratado e controle histórico foi apenas descritiva. (Quadro 3).

Quadro 3: Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte, segundo a escala de Newcastle-Ottawa.

Parâmetros		Markello <i>et al.</i> , 1993	Van't Hoff e Gretz, 1995
Seleção	1.Representatividade do grupo exposto na coorte	*	*
	2.Representatividade do grupo não exposto na coorte	*	-
	3. Determinação da exposição ou intervenção	*	*
	4. Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	-
Comparabilidade	5.Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	-	-

Desfecho	6. Avaliação do desfecho	*	-
	7. O acompanhamento durou o tempo necessário para a ocorrência do desfecho?	-	*
	8. Adequação do acompanhamento.	-	-
Total		5	3

NOTA: um estudo pode receber no máximo uma estrela para as subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao 4, e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

4.1. Estimativas do custo do tratamento

Os custos do tratamento foram estimados considerando-se os valores disponíveis no Painel de Preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão (BRASIL, 2017), referentes às aquisições da cisteamina pelo Ministério da Saúde por demanda judicial no ano de 2017, visto que não há registros de compras do medicamento no Banco de Preços em Saúde (BPS).

Não há o registro de nenhuma apresentação farmacêutica de cisteamina na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), portanto, foram avaliadas tanto as formulações de liberação prolongada (Procysbi - cápsula 25 mg e 75 mg) quanto as de liberação imediata (Cystagon - cápsula 50 mg e 150 mg). Foi utilizado nas análises o preço médio unitário pago pelo Ministério da Saúde (MS) para cada apresentação do medicamento no ano de 2017 (tabela 2). A dose assumida foi aquela prevista nas bulas dos medicamentos.

Tabela 2: Preço médio unitário das diferentes apresentações farmacêuticas de cisteamina

Medicamento	Preço médio unitário
Cystagon 50mg	7,83
Cystagon 150mg	14,66
Procysbi 25mg	44,88
Procysbi 75mg	85,87

Tabela 3: Custo do tratamento com cisteamina, utilizando as apresentações farmacêuticas de liberação imediata (Cystagon 50 e 150 mg).

Peso em kg	Dose a cada 6 horas	Dose total diária	Nº total de cápsulas por dia	Custo mensal em reais	Custo anual em reais
0 a 4,5	100	400	8 de 50 mg	1.879,20	22.863,60
4,6 a 9,1	150	600	4 de 150 mg	1.759,20	21.403,60
9,2 a 13,6	200	800	4 de 50 mg 4 de 150 mg	2.698,80	32.835,40
13,7 a 18,1	250	1000	8 de 150 mg 4 de 50 mg	3.638,40	44.267,20
18,2 a 22,7	300	1200	8 de 150 mg	3.518,40	42.807,20
22,8 a 31,8	350	1400	4 de 50 mg 8 de 150 mg	4.458,00	54.239,00
31,9 a 40,8	400	1600	8 de 50 mg 8 de 150 mg	5.397,60	65.670,80
40,9 a 50	450	1800	12 de 150 mg	5.277,60	64.210,80
> 50	500	2000	4 de 50 mg	6.217,20	75.642,60

			12 de 150 mg		
			Média	3.871,60	47.104,47

Tabela 4: Custo do tratamento com cisteamina, utilizando as apresentações farmacêuticas de liberação prolongada (Procysbi 25 e 75 mg).

Peso em Kg	Dose a cada 12h	Dose total diária	Nº total de cápsulas por dia	Custo mensal em reais	Custo anual em reais	
0 a 5	200	400	4 de 75 mg 4 de 25 mg	15.690,00	190.895,00	
6 a 10	300	600	8 de 75 mg	20.608,80	250.740,40	
11 a 15	400	800	10 de 75 mg 2 de 25 mg	28.453,80	346.187,90	
16 a 20	500	1000	12 de 75 mg 4 de 25 mg	36.298,80	441.635,40	
21 a 25	600	1200	16 de 75 mg	41.217,60	501.480,80	
26 a 30	700	1400	18 de 75 mg 2 de 25 mg	49.062,60	596.928,30	
31 a 40	800	1600	20 de 75 mg 4 de 25 mg	56.907,60	692.375,80	
41 a 50	900	1800	24 de 75 mg	61.826,40	752.221,20	
>51	1000	2000	26 de 75 mg 2 de 25 mg	69.671,40	847.668,70	
				Média	42.193,00	513.348,17

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro da incorporação de cisteamina para o tratamento de pacientes com cistinose nefropática, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), foi realizada uma análise simplificada de impacto orçamentário, considerando-se 2019 como ano de incorporação e horizonte temporal de 3 anos.

Os dados de prevalência e incidência de cistinose nefropática são escassos no Brasil e existem poucos estudos publicados sobre a doença no país. Portanto, para realizar as análises, foram consideradas as estimativas de prevalência, utilizando-se a evidência brasileira mais recente. Nesse contexto, para o cálculo do número de pacientes com cistinose nefropática a serem tratados com cisteamina, utilizou-se o número encontrado por Vaisbich *et al.* (2010), de 102 pacientes no total da população brasileira no ano de 2008.

A fim de se extrapolar essa prevalência para anos subsequentes, considerou-se os dados de incidência mundial de 1:100.000 a 1:200.000 (GAHL; THOENE; SCHNEIDER, 2002) e dados do IBGE do número de nascidos vivos na população brasileira de 2008-2016. Para os anos subsequentes, foram considerados os dados do ano de 2016, uma vez que este dado é mais conservador do que aqueles gerados pelas projeções de estimativa populacional e taxa de natalidade do IBGE para os anos de 2017 a 2021. Optou-se por desconsiderar as mortes de pacientes devido à falta de dados robustos de mortalidade nessa população no Brasil (Tabela 5 e 6).

Como o custo individual do tratamento varia de acordo com o peso do paciente, e considerando que existem pacientes com diferentes faixas etárias e de peso, utilizamos como custo individual anual do tratamento, a média dos custos anuais calculados para a formulação de liberação imediata e prolongada segundo faixa de peso, apresentados no item 4.1. Considerando-se apenas os custos diretos com a aquisição do medicamento, utilizou-se o valor de R\$ 47.104,47 para apresentação de liberação imediata e R\$ 513.348,17 para liberação prolongada.

No primeiro ano de incorporação, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de cisteamina é de 12,53 e 20,26 milhões de Reais para o Cystagon, considerando-se incidência de 1:200.000 e 1:100.000 nascidos vivos, respectivamente. Para o Procysbi, a estimativa é de 136,58 e 220,80 milhões de Reais, considerando-se incidência de 1:200.000 e 1:100.000, respectivamente (Tabelas 7 e 8).

Tabela 5: Estimativa do número de pacientes com cistinose nefropática no Brasil 2008 - 2021, considerando-se incidência de 1:100.000

Ano	Total de nascidos vivos*	Novos pacientes com cistinose nefropática	Total de pacientes com cistinose nefropática
2008	3.107.927	-	102
2009	3.045.696	30,46	132,46
2010	2.985.406	29,85	162,31
2011	3.044.594	30,45	192,76
2012	3.030.364	30,30	223,06
2013	2.989.981	29,90	252,96
2014	3.041.568	30,42	283,38
2015	3.058.783	30,59	313,96
2016	2.903.933	29,04	343,00
2017	2.903.933	29,04	372,04
2018	2.903.933	29,04	401,08
2019	2.903.933	29,04	430,12
2020	2.903.933	29,04	459,16
2021	2.903.933	29,04	488,20

Tabela 6: Estimativa do número de pacientes com cistinose nefropática no Brasil 2008 - 2021, considerando-se incidência de 1:200.000

Ano	Total de nascidos vivos*	Novos pacientes com cistinose nefropática	Total de pacientes com cistinose nefropática
2008	3.107.927	-	102
2009	3.045.696	15,22848	117,23
2010	2.985.406	14,92703	132,16
2011	3.044.594	15,22297	147,38
2012	3.030.364	15,15182	162,53
2013	2.989.981	14,949905	177,48
2014	3.041.568	15,20784	192,69
2015	3.058.783	15,293915	207,98
2016	2.903.933	14,519665	222,50
2017	2.903.933	14,519665	237,02

2018	2.903.933	14,519665	251,54
2019	2.903.933	14,519665	266,06
2020	2.903.933	14,519665	280,58
2021	2.903.933	14,519665	295,10

Tabela 7: Impacto orçamentário da incorporação da cisteamina entre 2019-2021, considerando-se incidência de 1:100.000

Ano	Impacto orçamentário em reais o para o Cystagon	Impacto orçamentário em reais o para o Procysbi
2019	20.260.573,20	220.801.313,40
2020	21.628.486,91	235.708.944,20
2021	22.996.400,63	250.616.575,00

Tabela 8: Impacto orçamentário da incorporação da cisteamina entre 2019-2021, considerando-se incidência de 1:200.000

Ano	Impacto orçamentário em reais o para o Cystagon	Impacto orçamentário em reais o para o Procysbi
2019	12.532.614,40	136.581.413,20
2020	13.216.571,26	144.035.228,60
2021	13.900.528,11	151.489.044,00

6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Atualmente, não existe outro medicamento ou tecnologia de saúde em fase de desenvolvimento para o tratamento da cistinose nefropática.

7. AVALIAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

No *National Institute for Care and Excellence* (NICE) do Reino Unido e na agência australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), nenhuma avaliação para a cisteamina foi localizada em 06 de fevereiro de 2018.

Na agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não foi encontrada nenhuma recomendação quanto ao uso da cisteamina de ação imediata no serviço nacional de saúde escocês (*NHS Scotland*). No entanto, a SMC não recomenda a cisteamina de liberação prolongada para uso no *NHS Scotland*.

Na agência canadense, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), a cisteamina de liberação prolongada teve sua recomendação emitida em 24 de janeiro 2018 para o tratamento da cistinose nefropática infantil, em pacientes com mutação do gene transportador de cistina lisossômica. Além dos cuidados de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da cistinose, o CADTH ainda recomenda a redução significativa no preço do medicamento para o seu reembolso. Ainda de acordo com o CADTH, a cisteamina de liberação imediata nunca foi aprovada para uso no Canadá e era disponibilizada apenas por meio do programa de acesso especial da saúde do *Health Canada*, embora seja considerada como padrão para o tratamento da cistinose nefropática no País.

8. RECOMENDAÇÃO FINAL

A cistinose nefropática é uma condição muito rara, cujo tratamento se baseia na terapia sintomática de suporte e no uso de cisteamina para controle da doença. Entretanto, esse fármaco ainda não possui registro de comercialização no Brasil, mas é registrado nas agências internacionais FDA e EMA desde a década de 90.

Atualmente, existem poucos estudos que avaliam a eficácia e a segurança da cisteamina para o tratamento da cistinose nefropática em comparação com a terapia paliativa ou com o placebo. Os estudos encontrados apontaram a eficácia e a efetividade do medicamento em manter os níveis de cistina leucocitária abaixo do nível superior de referência. A cisteamina também melhorou a função renal, atrasou a ocorrência de falência renal e melhorou o crescimento dos pacientes nos estudos avaliados. Foram raríssimos os estudos que avaliaram a segurança do medicamento, sendo que náusea e vômito estavam dentre os efeitos adversos relatados. Entretanto, a evidência disponível possui baixa qualidade e não foi encontrada nenhuma revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado controlado por placebo que avaliasse o uso do fármaco nessa condição de saúde.

No ensaio clínico não-randomizado incluído, a proporção de pacientes que atingiram um nível de creatinina sérica menor do que 1,0 mg foi maior para o grupo de pacientes tratados com a cisteamina quando comparado com o controle histórico que recebeu placebo ou ácido ascórbico. Além disso, a depuração da creatinina foi maior e os pacientes apresentaram um melhor crescimento no grupo da cisteamina. O estudo de coorte retrospectiva que comparou grupos de pacientes tratados, insuficientemente tratados e não-tratados com cisteamina demonstrou que as crianças adequadamente tratadas mantiveram o nível de cistina nos leucócitos em níveis ótimos durante o período avaliado. Para esse grupo de pacientes, o nível de creatinina sérica e o clearance de creatinina estiveram próximos da normalidade na idade média de 8,3 anos de idade; a taxa de crescimento foi normal até os 12 anos de idade. Outra coorte retrospectiva que comparou pacientes tratados com cisteamina e fosfocisteamina (consideradas equivalentes no estudo) com controle histórico de pacientes não

tratados, demonstrou que os pacientes tratados apresentaram concentrações plasmáticas de creatinina significativamente menores aos seis e oito anos do que no grupo controle; não houve diferença significativa entre valores do pré-tratamento e pós-tratamento para a o desvio padrão da altura e concentração de cistina nos leucócitos, sendo que em 21% das determinações os valores de cistina foi inferior a 1 nmol 1/2 cistina/mg de proteína.

Os estudos realizados apresentam limitações e resultados incipientes, sendo necessária a realização de pesquisas mais robustas que demonstrem os benefícios da terapia para os desfechos de crescimento e preservação da função renal.

Conforme dados do Ministério do Planejamento, no ano de 2017, as aquisições de cisteamina para atender às demandas judiciais totalizaram R\$ 141.885,37 em 10 processos de compras de Cystagon® e R\$ 1.882.565,73 em 9 processos de compra de Procysbi®.

A cisteamina é a única alternativa terapêutica atualmente disponível para o tratamento da doença e considerando-se a baixa qualidade das evidências disponíveis e o alto custo do tratamento, existe uma recomendação fraca a favor da incorporação dessa tecnologia no SUS.

Recomenda-se uma negociação substancial do preço, junto ao fabricante do medicamento, de modo a tornar sua incorporação viável economicamente para o SUS. Além disso, torna-se necessária a elaboração de um PCDT para a doença a fim de se estabelecer de forma clara os critérios para início e interrupção do tratamento.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada– RDC N° 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_205_2017_.pdf/996fc46e-216b-44ab-b8c8-2778151b786e>. Acesso em: 11 fev .2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada– RDC N° 8, de 28 de fevereiro de 2014. Autorizar a importação dos medicamentos constantes na lista de medicamentos liberados em caráter excepcional destinados unicamente, a uso hospitalar ou sob prescrição médica, cuja importação esteja vinculada a uma determinada entidade hospitalar e/ou entidade civil representativa ligadas à área de saúde, para seu uso exclusivo, não se destinando à revenda ou ao comércio. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0008_28_02_2014.html>. Acesso em: 11 fev. 2018.2014a

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Instrução Normativa – IN N° 1, de 28 de fevereiro de 2014 Dispõe sobre a lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/int0001_28_02_2014.pdf/73203ebb-c27c-4f05-85f5-730491704d5e>. Acesso em: 11 fev. 2018. 2014b.

BOIS, E. *et al.* Infantile Cystinosis in France: Genetics, Incidence, Geographic Distribution. *Journal of Medical Genetics*. 1976; 13(6): 434–438. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1013467/pdf/jmedgene00313-0018.pdf>>. Acesso em: 26 jan. 2018.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). CADTH common drug review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final

Recommendation: Cysteamine bitartrate (Procysbi). Jan. 2018. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0526_Procysbi_complete_Jan-26-18.pdf>. Acesso em: 06 fev. 2018.

CURE CYSTINOSIS INTERNATIONAL REGISTRY - CCIR. Home. Disponível em: <<https://cystinosis.patientcrossroads.org/>>. Acesso em: 25 jan. 2018.

EMA. European Medicine Agency. Cystagon Product Information. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000125/WC500037764.pdf>. Acesso em: 11 fev. 2018.
2017

EMA. European Medicine Agency. Procysbi Product Information. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002465/WC500151313.pdf>. Acesso em: 11 fev. 2018.
2018

EMMA, F. *et al.* Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep;29 Suppl 4:iv87-94. doi: 10.1093/ndt/gfu090.

GAHL, W. A. *et al.* Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med*. 1987, 6;316(16):971-7.

GAHL, W.A.; THOENE, J.G.; SCHNEIDER, J.A. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002 11;347(2):111-21. Disponível em: <<http://www.Nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra020552> >. Acesso em: 23 jan. 2018.

HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <www.handbook.cochrane.org>.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estatísticas do Registro Civil. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2679>>. Acesso em: 20 fev. 2018.

KIMONIS, V.E. *et al.* Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Nov;80(11):3257-61. doi:

10.1210/jcem.80.11.7593434

MARKELLO, T. C., BERNARDINI, I. M., GAHL W. A. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *N Engl J Med.* 1993. 22;328(16):1157-62.

NESTEROVA, G.; GAHL, W.A. Cystinosis. 2001 Mar 22. In: Adam MP *et al*, (Ed.). **GeneReviews**[®]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1400/?report=printable>>. Acesso em: 23 jan. 2018.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). SMC advice. SMC advice directory. Mercaptamine (Procysbi), Nov. 2017. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/mercaptamine_Procysbi_FINAL_Oct_2017_mended_261017_for_website191217.pdf>. Acesso em: 06 fev. 2018.

TOWN, M. *et al*. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. **Nat Genet.** 1998 Apr;18(4):319-24. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ng0498-319.pdf>>. Acesso em: 23 jan. 2018.

VAISBICH, M. H.; KOCH, V. H. Report of a Brazilian Multicenter Study on Nephropathic Cystinosis. *Nephron Clin Pract.* 2010 114:c12-c18. doi: 10.1159/000245065

Van't Hoff WG, Gretz N. The treatment of cystinosis with cysteamine and phosphocysteamine in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Nephrol.* 1995 Dec;9(6):685-9. PubMed PMID: 8747105.

VILTZ, L.; TRAUNER, D.A. Effect of age at treatment on cognitive performance in patients with cystinosis. *J Pediatr.* 2013 Aug;163(2):489-92. Doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.027.

WELLS, GA *et al*. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2009. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm>

WILMER, M.J.; EMMA, F.; LEVTCHENKO, E.N. The pathogenesis of cystinosis: mechanisms beyond cystine accumulation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010

Nov;299(5):F905-16. doi: 10.1152/ajprenal.00318.2010.

WILMER, M.J. *et al.* Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2011 Feb;26(2):205-15. doi: 10.1007/s00467-010-1627-6.