# Nota Técnica 561325

Data de conclusão: 19/08/2026 09:04:53

## Paciente

**Nome:** [redacted]

**Data de Nascimento:** 25/12/2020

**Idade:** 5 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** São Paulo/SP

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Número do Processo:** 5001785-46.2026.4.03.6703

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 6º Núcleo de Justiça 4.0

## Tecnologia 561325-A

**CID:** E72 - Outros distúrbios do metabolismo de aminoácidos

**Diagnóstico:** CISTINOSE NEFROPÁTICA.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** RELATÓRIO MÉDICO- PÁGINA 27 , folha Num. 596698709 - Pág. 1 e folha Num. 596698709 - Pág. 2
FOLHA : Num. 596698711 - Pág. 1 E Num. 596698711 - Pág. 2

APENAS DESCRIÇÃO DE TESTE GENÉTICO NO RELATÓRIO MÉDICO- FOLHA Num. 596698711 - Pág. 1

## Descrição da Tecnologia

**Tipo da Tecnologia:** Produto

**Registro na ANVISA?** Não

**Descrição:** BITARTARATO DE CISTEAMINA.

**O produto está inserido no SUS?** Não

## Outras Tecnologias Disponíveis

**Tecnologia:** BITARTARATO DE CISTEAMINA.

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Não há opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar.

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** BITARTARATO DE CISTEAMINA.

**Custo da tecnologia:** MEDICAMENTO IMPORTADO ,NÃO PRECIFICADO NA TABELA CMED.

**Fonte do custo da tecnologia:** MEDICAMENTO IMPORTADO, NÃO PRECIFICADO NA TABELA CMED.

## Evidências e resultados esperados

**Tecnologia:** BITARTARATO DE CISTEAMINA.

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A Cistinose nefropática consiste em uma rara doença metabólica autossômica recessiva consequente a mutação no gene do transportador lisossomal de cistina (gene CTNS 17p13.2). Esta doença de depósito lisossomal é a principal causa de síndrome de Fanconi hereditária. Muito além da consequência da deposição de cistina nos diferentes órgãos, a cistinose nefropática tem seus efeitos em inúmeras alterações da sinalização celular decorrente da ausência das funções da cistinosina. A incidência é de 0,5 a 1,0 casos para cada 100.000 nascidos vivos. No Brasil, são estimados 140 casos de cistinose nefropática. O gene CTNS é o responsável pela síntese de cistinosina, uma proteína de membrana lisossomal. São mais de cem mutações descritas com possibilidade de ocasionar ausência ou ocorrência de forma não funcional da proteína cistinosina. A ausência ou disfunção da cistinosina determina o acúmulo de cistina nos mais variados tecidos ocasionando manifestações clínicas diversas. Entretanto, os efeitos são muito além do simples depósito de cistina nos diferentes órgãos. A cistinosina está envolvida na regulação do tráfego de vesículas, biogenênese lisossomal, sinalização das proteínas mTOR (mamallian target of rapamycin) e autofagia. Alterações no citoesqueleto, adesão e motilidade podocitárias estão associadas ao desprendimento e progressiva lesão glomerular na cistinose. Três manifestações fenotípicas são conhecidas. A primeira, que ocorre em 90-95% dos casos, é forma mais grave da doença, sendo denominada cistinose nefropática infantil (OMIM 219800) e se manifesta com síndrome de Fanconi e objeto desta discussão. A segunda, é descrita como cistinose nefropática juvenil (OMIM 219900), com 2,5% a 5% de frequência, com diagnóstico na infância mais tardiamente ou na adolescência, em que há proteinúria isolada ou

manifestações mais brandas da síndrome de Fanconi. Por fim, a terceira manifestação fenotípica, também com 2,5% a 5% de frequência, é a forma adulta ou ocular da cistinose (OMIM 219750) caracterizada por deposição de cristais de cistina na córnea. Pacientes com cistinose nefropática são normais ao nascimento. Entretanto, o prejuízo do crescimento se estabelece entre 6 e 9 meses de idade, quando se instala a síndrome de Fanconi. Os principais sintomas são renais, retardo do crescimento e raquitismo. Os primeiros sinais clínicos surgem entre os três e os seis meses de vida, com polaciúria, desidratação, raquitismo, atraso do crescimento, secundário a uma disfunção na reabsorção tubular proximal, levando a manifestações variadas da síndrome de Fanconi. Após os 6 anos de idade, a doença evolui para insuficiência renal, além de depósitos de cistina na córnea, tireoide, pâncreas, com respectivas manifestações de lacrimejamento e fotofobia, hipotireoidismo, diabetes insulinodependente, além de hepatoesplenomegalia com hipertensão portal, envolvimento muscular e cerebral, entre outros. O diagnóstico da cistinose é baseado, inicialmente, na detecção de conteúdo elevado de cistina nos leucócitos polimorfonucleares em qualquer idade em associação com a presença de cristais de cistina na córnea de crianças maiores que 2 anos, quando realizado exame de lâmpada de fenda. Testes genéticos devem ser utilizados para confirmação, com identificação das variantes patogênicas no gene CTNS. Em casos de histórico familiar de cistinose, o diagnóstico pré-natal pode ser realizado por análise genética ou através da determinação da incorporação de cistina marcada com 35S em fibroblastos cultivados a partir de líquido amniótico ou vilosidades coriónicas. Em suma, um consenso internacional publicado em 2014 estabelece que o diagnóstico de cistinose pode ser confirmado pela realização dos seguintes testes: 1. Mensuração dos níveis de cistina em leucócitos; 2. Demonstração de cristais de cistina na córnea em exame de lâmpada de fenda; 3. Análise genética do gene CTNS. O tratamento da cistinose nefropática apresenta alguns dilemas pelo fato da condição ser rara, pela existência de poucos estudos robustos sobre o tema, pela diversidade de manifestações clínicas, pelo pouco tempo de evolução dos pacientes tratados, pela complexidade da fisiopatologia da doença que transcende efeitos diretos e restritos da deposição de cistina nos diferentes órgãos. Didaticamente, pode-se dividir o tratamento em dois seguimentos: 1. Tratamento de suporte e de condições associadas; 2. Tratamento com agentes depressores dos níveis de cistina. Tratamento de suporte e condições associadas. O tratamento da cistinose nefropática é complexo, conforme o grau e extensão dos acometimentos. Pequenos estudos têm mostrado manutenção da taxa de crescimento e estabilização da função renal com uso de cisteamina. Há uma melhora do prognóstico dos pacientes com a redução dos estoques intralisossomais de cistina quando utilizado cisteamina, retardando a progressão da doença renal crônica e evitando ou postergando o envolvimento extra-renal. Análise em pacientes nascidos entre 1970 e 2000 indicam que a administração de cisteamina em idades precoces pode atrasar em 6 a 10 anos a evolução para doença renal crônica em estágio final– quando se faz necessário terapias renais substitutivas. O objetivo do tratamento com cisteamina deve ser manter os níveis de cistina em leucócitos < 1.0nmol hemicistina/mg de proteína. Efeitos colaterais da utilização de cisteamina:- Halitose e suor com odor desagradável (semelhante ao enxofre), devido ao metabolismo da cisteamina em compostos contendo enxofre, que melhora com comprimidos de clorofila;- Intolerância gástrica, náusea, vômitos, o que implica iniciar o tratamento em doses mais baixas e aumento gradual;- Dor e deformidades ósseas;- Efeitos relatados em doses > 1,6 g/m2 /dia de cisteamina de liberação rápida: mialgia, hipertermia, letargia, neutropenia, convulsões, erupções cutâneas alérgicas, lesões proliferativas na pele dos cotovelos, estrias, deficiência de cobre. A suplementação do cobre pode prevenir a toxicidade cisteamina ou acelerar a redução dos sintomas.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** - Diminuição do risco de evolução da doença;
- Diminuição do acometimento dos diversos órgãos que podem ser alvos da cistinose;
- Melhora da expectativa de vida.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** BITARTARATO DE CISTEAMINA.

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** - CONSIDERANDO os diagnósticos de cistinose e Síndrome de Fanconi informado em relatório médico anexado aos autos;
- CONSIDERANDO a idade da paciente;
- CONSIDERANDO tratar-se de doença rara e de etiologia genética;
- CONSIDERANDO a absoluta ausência de exames complementares comprobatórios da condição alegada na inicial;
- CONSIDERANDO apenas a descrição de exame genético, em relatório médico na FOLHA Num. 596698711 - Pág. 1**,** porém sem laudo comprobatório anexo aos autos;
-CONSIDERANDO que a cisteamina constitui terapia específica para a doença, com evidências científicas que demonstram redução do acúmulo intracelular de cistina e retardamento da progressão das complicações clínicas;
-CONSIDERANDO que o tratamento é de uso contínuo e tem impacto na evolução da doença, especialmente quando instituído precocemente;
-CONSIDERANDO, no entanto, que a cisteamina não possui registro sanitário vigente na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), não sendo, portanto, autorizada para comercialização regular no Brasil;
-CONSIDERANDO que a tecnologia pleiteada também não está incorporada ao Sistema Único de Saúde, inexistindo protocolo clínico nacional que regulamente sua dispensação;
-CONSIDERANDO que, em razão da ausência de registro sanitário, seu acesso no território nacional ocorre de forma excepcional, mediante importação autorizada ou por via judicial;
- CONCLUI-SE que, embora a cisteamina represente terapia específica com respaldo científico para o tratamento da cistinose, NÃO HÁ elementos normativos que sustentem sua dispensação no âmbito do Sistema Único de Saúde, em razão da ausência de registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária e de incorporação em política pública vigente. Trata-se, portanto, de demanda de **caráter excepcional**, cujo acesso não se dá pelas vias administrativas regulares do SUS.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:** Kasimer RN, Langman CB. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. Pediatric Nephrology, 2020; https://doi.org/10.1007/s00467-020-04487-6.

Fleige T, Burggraf S, Czibere L at al. Next generation sequqencing as second-tier test in high-throughput newborn screening for nephropathic cystinosis. Eur J Hum Genet, 2020; 28(2):193-201. doi: 10.1038/s41431-019-0521-3.
Orphanet – O portal para as doenças raras e os medicamentos órfãos. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=213.
Servais A, Saitovictch A, Hummel A, et al. Central nervous system complications in adult cystinosis patients. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2019; 1-9. doi:10.1002/jimd.12164.
Hohenfellner K, Rauch F, Ariceta G, et al. Management of boné disease in cystinosis: statement from an international conference. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2019; . doi:10.1002/jimd.12134.
Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant, 2014; 29:iv87-iv94. doi: 10.1093/ndt/gfu090.
Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levtchenko E. Nephropathic cystinosis: na update. Current Opinion in Pediatrics, 2017; 29(2): 168-178. doi:10.1097/mop.0000000000000462.
Florenzano P, Ferreira C, Nesterova G, et al. Skeletal consequences of nephropathic cystinosis. Journal of Bone and Mineral Research, 2018. doi:10.1002/jbmr.3522.
Bäumner S, Weber LT. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. Front. Pediatr., 2018; 6:58. doi: 10.3389/fped.2018.00058.
Vaisbich MH, Satiro CAF, Roz D, et al. Multidisciplinary approach for patients with nephropathic cystinosis: model for care in a rare and chronic renal disease. Braz. J. Nephrol. 2019;41(1):131-141. Doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0139.
Goran M, van der Weijden M, Karabis A, Hemels M. A systematic literature review of cysteamine bitartrate in the treatment of nephropathic cystinosis. Current Medical Research and Opinion, 2017. DOI: 10.1080/03007995.2017.1354288. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1354288.
NCT01000961. Phase 3 Study of Cysteamine Bitartrate Delayed-release (RP103) Compared to Cystagon® in Patients With Cystinosis. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01000961.
EudraCT2009-017882-42. A Randomized, Crossover, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study to Determine the Safety and Efficacy of Cysteamine Bitartrate Delayed-release Capsules (RP103), Compared to Cystagon® in Patients with Nephropathic Cystinosis. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-017882-42/FR.
Besouw MTP, Van Dyck M, Cassiman D, Claes KJ, Levtchenko EM. Management dilemmas in pediatric nephrology: Cystinosis. Pediatr Nephrol, 2015. DOI 10.1007/s00467-015-3117-3.
Manz, F., & Gretz, N. *Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis. Pediatric Nephrology, 1994; 8(4), 466–471.* doi:10.1007/bf00856532.
Makuloluwa AK, Shams F. Cysteamine hydrochloride eye drop solution for the treatment of corneal cystine Crystal deposits in patients with cystinosis: na evidence-based review. Clin Ophthalmol. 2018 Jan 24;12:227-236. doi: 10.2147/OPTH.S133516.
Berryhill A, Bhamre S, Chaudhuri A, Concepcion W, Grimm PC. Cysteamine in renal transplantation: A report of two patients with nephropathic cystinosis and the successful re-initiation of cysteamine therapy during the immediate post-transplant period. Pediatr Transplant. 2016 Feb;20(1):141-5. doi: 10.1111/petr.12617. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26477696.
Gheith O, Nair P, Adel M, Adel M, Denewar A, Mahmoud T, Halim MA, AbdelMonem M, Zakaria ZE, Al-Otaibi T. Cystinosis in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Case-Control Study From Kuwait. Exp Clin Transplant. 2022 Mar;20(Suppl 1):95-99. doi:10.6002/ect.MESOT2021.P40. PMID: 35384816.

**NatJus Responsável:** Nacional

**Instituição Responsável:** Hospital Israelita Albert Einstein.

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** 1- FOI ENCONTRADA DECLARAÇÃO DE HIPOSSUFICIÊNCIA - PÁG 26 folha Num. 596698706 - Pág. 1
2- NÃO FOI ENCONTRADA DECLARAÇÃO DE NEGATIVA ADMINISTRATIVA
3- Não foi identificada solicitação de incorporação pendente de análise pela CONITEC para a tecnologia solicitada.
**4- EM ATENÇÃO AOS QUESITOS DO JUÍZO:**
1- Não foi identificada solicitação de incorporação pendente de análise pela CONITEC para a tecnologia solicitada.
2- Não foi identificada solicitação de incorporação pendente de análise pela CONITEC para a tecnologia solicitada.
3- Não há PCDT sobre a doença em questão ( doença rara).
4- O medicamento pleiteado não é aprovado pela Anvisa.
5- O medicamento pleiteado não é aprovado pela Anvisa.
6- Não se trata de uso off-label. A indicação está de acordo com a bula original.
7- Devido **a raridade da doença** e portanto, sua baixa incidência na população, a evidência baseia-se em estudos abertos e coortes históricas/prospectivas de longo prazo, robustas pela raridade da doença e efeito consistente ao longo de décadas. Não há, portanto, RCT duplo-cego, controlado por placebo, fase 3, disponível para a forma oral da cisteamina. Para o colírio de cisteamina: existe ensaio clínico fase III, randomizado, controlado, aberto (não duplo-cego).
8-a) Não há alternativa farmacológica equivalente disponível no SUS para depleção de cistina — a cisteamina é a única terapia específica; a alternativa é apenas suporte (reposição hidroeletrolítica, manejo da síndrome de Fanconi, transplante renal). Cisteamina demonstrou benefício substancial sobre a ausência de tratamento específico/tratamento de suporte isolado.
b) A cistinose é doença metabólica hereditária, não neoplásica; os desfechos historicamente avaliados são a sobrevida renal (tempo livre de necessidade de diálise/transplante) e a sobrevida global do paciente. Não há ensaio planejado com estágio de sobrevida global como endpoint primário; dados de coorte mostram que o início precoce de cisteamina está associado à sobrevida prolongada até uma década de vida sem necessidade de transplante, mas a idade média de óbito em coortes históricas (nascidos 1985-1999) permanece 29 anos, refletindo doença multissistêmica progressiva. mesmo sob tratamento.
c) O conceito de "sobrevida livre de progressão", próprio da oncologia, não se aplica diretamente à cistinose; o desfecho análogo empregado na literatura nefrológica é a "sobrevida renal" (tempo até doença renal terminal). O estudo de coorte internacional (453 pacientes, 5 décadas) mostrou aumento mediano de 9,1 anos na sobrevida renal após introdução da cisteamina, sendo que o início tardio da terapia e níveis leucocitários de cistina mais altos como fatores de risco

independentes para progressão precoce para doença renal terminal.
d) Os estudos disponíveis relatam desfechos clínicos indiretos favoráveis: melhora mensurável de fotofobia (dentro de semanas com colírio) e de crescimento linear (altura) associado ao uso precoce de cisteamina.
9-a) Protocolos internacionais: sim, conforme GeneReviews (Gahl WA, 2025) e revisões em Kidney International/Pediatric Nephrology, a cisteamina oral e oftálmica constitui o padrão de tratamento mundialmente reconhecido para cistinose nefropática.
b) Não há registro nem bula aprovada pela ANVISA.
c) Parcialmente, com as ressalvas detalhadas na resposta ao quesito 7 (raridade da doença). A literatura disponível não é constituída por ensaios de fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo, mas por: estudo aberto randomizado de não inferioridade; estudo de fase 3 randomizado controlado por comparador ativo sem cegamento; e, principalmente, coortes observacionais de longo prazo (décadas de seguimento), consistentes entre si quanto à direção e magnitude do efeito sobre a função renal. Esse padrão de evidência é amplamente aceito pela comunidade científica e regulatória internacional como o mais alto nível de evidência disponível para doenças ultrarraras — nas quais ensaios randomizados duplo-cegos de grande porte são inviáveis e eticamente questionáveis —, tendo fundamentado aprovações em múltiplas agências (FDA, EMA) e recomendações de sociedades médicas internacionais e de agências de avaliação de tecnologias em saúde.
10- Não é possível apresentar uma "taxa de sobrevida global" comparativa e estatisticamente validada, pois não existe, no SUS, nenhum outro tratamento farmacológico específico para a cistinose nefropática com o qual a cisteamina possa ser comparada em ensaio randomizado (ver quesito 8a). O SUS oferece apenas medidas de suporte sintomático e terapia renal substitutiva/transplante quando instalada a doença renal terminal — não fármacos concorrentes modificadores da doença.
11-Não há detalhado nos autos todos os tratamentos realizados pelo paciente.
Não há estudo duplo-cego com estágio primário de sobrevida global comparando cisteamina versus suporte exclusivo (eticamente inviável, dado que sem terapia específica a evolução para óbito precoce/DRT é praticamente universal). A evidência disponível é de coortes históricas e comparações com controles não tratados: sem cisteamina, a progressão para insuficiência renal terminal ocorre por volta dos 9-10 anos de idade e a sobrevida é minimamente reduzida; com cisteamina, há prolongamento comprovado da função renal e da expectativa de vida.

## Tecnologia 561325-B

**CID:** E72 - Outros distúrbios do metabolismo de aminoácidos

**Diagnóstico:** CISTINOSE NEFROPÁTICA.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** RELATÓRIO MÉDICO- PÁGINA 27 , folha Num. 596698709 - Pág. 1 e folha Num. 596698709 - Pág. 2

FOLHA : Num. 596698711 - Pág. 1 E Num. 596698711 - Pág. 2

DESCRIÇÃO DE TESTE GENÉTICO NO RELATÓRIO MÉDICO- FOLHA Num. 596698711 - Pág. 1

## Descrição da Tecnologia

**Tipo da Tecnologia:** Produto

**Registro na ANVISA?** Não

**Descrição:** CISTEAMINA COLÍRIO 0,5%.

**O produto está inserido no SUS?** Não

## Outras Tecnologias Disponíveis

**Tecnologia:** CISTEAMINA COLÍRIO 0,5%.

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Não há opções disponíveis.

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** CISTEAMINA COLÍRIO 0,5%.

**Custo da tecnologia:** Medicamento importado, não listado nas tabelas de preço da CMED.

**Fonte do custo da tecnologia:** Medicamento importado, não listado nas tabelas de preço da CMED.

## Evidências e resultados esperados

**Tecnologia:** CISTEAMINA COLÍRIO 0,5%.

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A cistinose nefropática consiste em uma rara doença metabólica autossômica recessiva consequente a mutação no gene do transportador lisossomal de cistina (gene CTNS 17p13.2). Esta doença de depósito lisossomal é a principal causa de síndrome de Fanconi hereditária. Muito além da consequência da deposição de cistina nos diferentes órgãos, a cistinose nefropática tem seus efeitos em inúmeras alterações da sinalização celular decorrente da ausência das funções da cistinosina. A incidência é de 0,5 a 1,0 casos para cada 100.000 nascidos vivos. No Brasil, são estimados 140 casos de cistinose nefropática. O gene CTNS é o responsável pela síntese de cistinosina, uma proteína de membrana lisossomal. São mais de cem mutações descritas com possibilidade de ocasionar ausência ou ocorrência de forma não funcional da proteína cistinosina. A ausência ou disfunção da cistinosina determina o acúmulo de cistina nos mais variados tecidos ocasionando manifestações clínicas diversas. Entretanto, os efeitos são muito além do simples depósito de cistina nos diferentes órgãos. A cistinosina está envolvida na regulação do tráfego de vesículas, biogenênese lisossomal, sinalização das proteínas mTOR (mamallian target of rapamycin) e autofagia. Alterações no citoesqueleto, adesão e motilidade

podocitárias estão associadas ao desprendimento e progressiva lesão glomerular na cistinose. Três manifestações fenotípicas são conhecidas. A primeira, que ocorre em 90-95% dos casos, é forma mais grave da doença, sendo denominada cistinose nefropática infantil (OMIM 219800) e se manifesta com síndrome de Fanconi e objeto desta discussão. A segunda, é descrita como cistinose nefropática juvenil (OMIM 219900), com 2,5% a 5% de frequência, com diagnóstico na infância mais tardiamente ou na adolescência, em que há proteinúria isolada ou manifestações mais brandas da síndrome de Fanconi. Por fim, a terceira manifestação fenotípica, também com 2,5% a 5% de frequência, é a forma adulta ou ocular da cistinose (OMIM 219750) caracterizada por deposição de cristais de cistina na córnea. Pacientes com cistinose nefropática são normais ao nascimento. Entretanto, o prejuízo do crescimento se estabelece entre 6 e 9 meses de idade, quando se instala a síndrome de Fanconi. Esta apresenta-se com poliúria (2-10L/dia), polidipsia, desidratação (algumas vezes com febre), hipofosfatemia, hipocalcemia e acidose metabólica hipoclorêmica. Os principais sintomas são renais, retardo do crescimento e raquitismo. Os primeiros sinais clínicos surgem entre os três e os seis meses de vida, com polaciúria, desidratação, raquitismo, atraso do crescimento, secundário a uma disfunção na reabsorção tubular proximal, levando a manifestações variadas da síndrome de Fanconi. Após os 6 anos de idade, a doença evolui para insuficiência renal, além de depósitos de cistina na córnea, tireoide, pâncreas, com respectivas manifestações de lacrimejamento e fotofobia, hipotireoidismo, diabetes insulinodependente, além de hepatoesplenomegalia com hipertensão portal, envolvimento muscular e cerebral, entre outros. O diagnóstico da cistinose é baseado, inicialmente, na detecção de conteúdo elevado de cistina nos leucócitos polimorfonucleares em qualquer idade em associação com a presença de cristais de cistina na córnea de crianças maiores que 2 anos, quando realizado exame de lâmpada de fenda. Testes genéticos devem ser utilizados para confirmação, com identificação das variantes patogênicas no gene CTNS. Em casos de histórico familiar de cistinose, o diagnóstico pré-natal pode ser realizado por análise genética ou através da determinação da incorporação de cistina marcada com 35S em fibroblastos cultivados a partir de líquido amniótico ou vilosidades coriônicas. Em suma, um consenso internacional publicado em 2014 estabelece que o diagnóstico de cistinose pode ser confirmado pela realização dos seguintes testes: 1. Mensuração dos níveis de cistina em leucócitos; 2. Demonstração de cristais de cistina na córnea em exame de lâmpada de fenda; 3. Análise genética do gene CTNS. O tratamento da cistinose nefropática apresenta alguns dilemas pelo fato da condição ser rara, pela existência de poucos estudos robustos sobre o tema, pela diversidade de manifestações clínicas, pelo pouco tempo de evolução dos pacientes tratados, pela complexidade da fisiopatologia da doença que transcende efeitos diretos e restritos da deposição de cistina nos diferentes órgãos. Didaticamente, pode-se dividir o tratamento em dois seguimentos: 1. Tratamento de suporte e de condições associadas; 2. Tratamento com agentes depressores dos níveis de cistina. Tratamento de suporte e condições associadas. O tratamento da cistinose nefropática é complexo, conforme o grau e extensão dos acometimentos. Pequenos estudos têm mostrado manutenção da taxa de crescimento e estabilização da função renal com uso de cisteamina. Há uma melhora do prognóstico dos pacientes com a redução dos estoques intralisossomais de cistina quando utilizado cisteamina, retardando a progressão da doença renal crônica e evitando ou postergando o envolvimento extra-renal. Análise em pacientes nascidos entre 1970 e 2000 indicam que a administração de cisteamina em idades precoces pode atrasar em 6 a 10 anos a evolução para doença renal crônica em estágio final– quando se faz necessário terapias renais substitutivas. O objetivo do tratamento com cisteamina deve ser manter os níveis de cistina em leucócitos < 1.0nmol hemicistina/mg de proteína. Efeitos colaterais da utilização de cisteamina:- Halitose e suor com odor desagradável (semelhante ao enxofre), devido ao metabolismo da cisteamina em compostos contendo enxofre, que melhora

com comprimidos de clorofila;- Intolerância gástrica, náusea, vômitos, o que implica iniciar o tratamento em doses mais baixas e aumento gradual;- Dor e deformidades ósseas;- Efeitos relatados em doses > 1,6 g/m2 /dia de cisteamina de liberação rápida: mialgia, hipertermia, letargia, neutropenia, convulsões, erupções cutâneas alérgicas, lesões proliferativas na pele dos cotovelos, estrias, deficiência de cobre. A suplementação do cobre pode prevenir a toxicidade cisteamina ou acelerar a redução dos sintomas.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** - Diminuição do risco de evolução da doença ocular.
- Diminuição do risco de perda visual.
- Diminuição do risco de ambliopia.
- Melhora da qualidade de vida.

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

## Conclusão

**Tecnologia:** CISTEAMINA COLÍRIO 0,5%.

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** CONSIDERANDO o diagnóstico de cistinose nefropática;
CONSIDERANDO a descrição em relatório médico de exame genético , porém sem laudo comprobatório do exame nos autos;
CONSIDERANDO a AUSÊNCIA de relatório de oftalmologista e ausência de menção nos autos sobre o quadro oftalmológico do paciente;
CONSIDERANDO que a cisteamina colírio não possui registro sanitário vigente na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), não sendo, portanto, autorizada para comercialização regular no Brasil;
CONCLUI-SE que NÃO HÁ ELEMENTOS TÉCNICOS suficientes que corroborem a indicação da medicação pleiteada cisteamina colirio para o paciente do presente caso. Apesar da indicação clínica ser respaldada por literatura internacional e não haver alternativa terapêutica disponível, o medicamento cisteamina colírio não possui registro na Anvisa, tampouco há comprovação de pedido de registro em andamento.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:** 1. Kasimer RN, Langman CB. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. Pediatric Nephrology, 2020; https://doi.org/10.1007/s00467-020-04487-6.
2. Fleige T, Burggraf S, Czibere L at al. Next generation sequqencing as second-tier test in highthroughput newborn screening for nephropathic cystinosis. Eur J Hum Genet, 2020; 28(2):193-201. doi: 10.1038/s41431-019-0521-3.
3. Orphanet– O portal para as doenças raras e os medicamentos órfãos. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=213.
4. Servais A, Saitovictch A, Hummel A, et al. Central nervous system complications in adult cystinosis patients. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2019; 1-9. doi:10.1002/jimd.12164.

5. Hohenfellner K, Rauch F, Ariceta G, et al. Management of boné disease in cystinosis: statement from an international conference. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2019; . doi:10.1002/jimd.12134.
6. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant, 2014; 29:iv87-iv94. doi: 10.1093/ndt/gfu090.
7. Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levtchenko E. Nephropathic cystinosis: na update. Current Opinion in Pediatrics, 2017; 29(2): 168-178. doi:10.1097/mop.0000000000000462.
8. Florenzano P, Ferreira C, Nesterova G, et al. Skeletal consequences of nephropathic cystinosis. Journal of Bone and Mineral Research, 2018. doi:10.1002/jbmr.3522.
9. Bäumner S, Weber LT. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. Front. Pediatr., 2018; 6:58. doi: 10.3389/fped.2018.00058. 1
0. Vaisbich MH, Satiro CAF, Roz D, et al. Multidisciplinary approach for patients with nephropathic cystinosis: model for care in a rare and chronic renal disease. Braz. J. Nephrol. 2019;41(1):131-141. Doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0139.
11. Goran M, van der Weijden M, Karabis A, Hemels M. A systematic literature review of cysteamine bitartrate in the treatment of nephropathic cystinosis. Current Medical Research and Opinion, 2017. DOI: 10.1080/03007995.2017.1354288. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1354288.
12. NCT01000961. Phase 3 Study of Cysteamine Bitartrate Delayed-release (RP103) Compared to Cystagon® in Patients With Cystinosis. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01000961.
13. EudraCT2009-017882-42. A Randomized, Crossover, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study to Determine the Safety and Efficacy of Cysteamine Bitartrate Delayed-release Capsules (RP103), Compared to Cystagon® in Patients with Nephropathic Cystinosis. Disponível em: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr search/trial/2009-017882-42/FR.
14. Besouw MTP, Van Dyck M, Cassiman D, Claes KJ, Levtchenko EM. Management dilemmas in pediatric nephrology: Cystinosis. Pediatr Nephrol, 2015. DOI 10.1007/s00467-015-3117-3.
15. Manz, F., & Gretz, N. Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis. Pediatric Nephrology, 1994; 8(4), 466–471. doi:10.1007/bf00856532.
16. Makuloluwa AK, Shams F. Cysteamine hydrochloride eye drop solution for the treatment of corneal cystine Crystal deposits in patients with cystinosis: na evidence-based review. Clin Ophthalmol. 2018 Jan 24;12:227-236. doi: 10.2147/OPTH.S133516.
17. Berryhill A, Bhamre S, Chaudhuri A, Concepcion W, Grimm PC. Cysteamine in renal transplantation: A report of two patients with nephropathic cystinosis and the successful reinitiation of cysteamine therapy during the immediate post-transplant period. Pediatr Transplant. 2016 Feb;20(1):141-5. doi: 10.1111/petr.12617. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26477696.
18. Gheith O, Nair P, Adel M, Adel M, Denewar A, Mahmoud T, Halim MA, AbdelMonem M, Zakaria ZE, Al-Otaibi T. Cystinosis in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Case Control Study From Kuwait. Exp Clin Transplant. 2022 Mar;20(Suppl 1):95-99. doi: 10.6002/ect.MESOT2021.P40. PMID: 35384816.

**NatJus Responsável:** Nacional

**Instituição Responsável:** Hospital Israelita Albert Einstein.

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** 1- FOI ENCONTRADA DECLARAÇÃO DE HIPOSSUFICIÊNCIA - PÁG 26 folha Num. 596698706 - Pág. 1
2- NÃO FOI ENCONTRADA DECLARAÇÃO DE NEGATIVA ADMINISTRATIVA
3- Não foi identificada solicitação de incorporação pendente de análise pela CONITEC para a tecnologia solicitada.

**4- EM ATENÇÃO AOS QUESITOS DO JUÍZO:**

1- Não foi identificada solicitação de incorporação pendente de análise pela CONITEC para a tecnologia solicitada.

2- Não foi identificada solicitação de incorporação pendente de análise pela CONITEC para a tecnologia solicitada.

3- Não há PCDT sobre a doença em questão ( doença rara).

4- O medicamento pleiteado não é aprovado pela Anvisa.

5- O medicamento pleiteado não é aprovado pela Anvisa.

6- Não se trata de uso off-label. A indicação está de acordo com a bula original.

7-Devido **a raridade da doença** e portanto, sua baixa incidência na população, a evidência baseia-se em estudos abertos e coortes históricas/prospectivas de longo prazo, robustas pela raridade da doença e efeito consistente ao longo de décadas. Não há, portanto, RCT duplo-cego, controlado por placebo, fase 3, disponível para a forma oral da cisteamina. Para o colírio de cisteamina: existe ensaio clínico fase III, randomizado, controlado, aberto (não duplo-cego).

8-a) Não há alternativa farmacológica equivalente disponível no SUS para depleção de cistina — a cisteamina é a única terapia específica; a alternativa é apenas suporte (reposição hidroeletrolítica, manejo da síndrome de Fanconi, transplante renal). Cisteamina demonstrou benefício substancial sobre a ausência de tratamento específico/tratamento de suporte isolado.

b) A cistinose é doença metabólica hereditária, não neoplásica; os desfechos historicamente avaliados são a sobrevida renal (tempo livre de necessidade de diálise/transplante) e a sobrevida global do paciente. Não há ensaio planejado com estágio de sobrevida global como endpoint primário; dados de coorte mostram que o início precoce de cisteamina está associado à sobrevida prolongada até uma década de vida sem necessidade de transplante, mas a idade média de óbito em coortes históricas (nascidos 1985-1999) permanece 29 anos, refletindo doença multissistêmica progressiva. mesmo sob tratamento.

c) O conceito de "sobrevida livre de progressão", próprio da oncologia, não se aplica diretamente à cistinose; o desfecho análogo empregado na literatura nefrológica é a "sobrevida renal" (tempo até doença renal terminal). O estudo de coorte internacional (453 pacientes, 5 décadas) mostrou aumento mediano de 9,1 anos na sobrevida renal após introdução da cisteamina, sendo que o início tardio da terapia e níveis leucocitários de cistina mais altos como fatores de risco independentes para progressão precoce para Doença renal terminal.

d) Os estudos disponíveis relatam desfechos clínicos indiretos favoráveis: melhora mensurável de fotofobia (dentro de semanas com colírio) e de crescimento linear (altura) associado ao uso precoce de cisteamina.

9-a) Protocolos internacionais : sim, conforme GeneReviews (Gahl WA, 2025) e revisões em Kidney International/Pediatric Nephrology, a cisteamina oral e oftálmica constitui o padrão de tratamento mundialmente reconhecido para cistinose nefropática.
b) Não há registro nem bula aprovada pela ANVISA.
c) Parcialmente, com as ressalvas detalhadas na resposta ao quesito 7 ( raridade da doença). A literatura disponível não é constituída por ensaios de fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo, mas por: estudo aberto randomizado de não inferioridade; estudo de fase 3 randomizado controlado por comparador ativo sem cegamento ; e, principalmente, coortes observacionais de longo prazo (décadas de seguimento), consistentes entre si quanto à direção e magnitude do efeito sobre a função renal. Esse padrão de evidência é amplamente aceito pela comunidade científica e regulatória internacional como o mais alto nível de evidência disponível para doenças ultrarraras — nas quais ensaios randomizados duplo-cegos de grande porte são inviáveis e eticamente questionáveis —, tendo fundamentado aprovações em múltiplas agências (FDA, EMA) e recomendações de sociedades médicas internacionais e de agências de avaliação de tecnologias em saúde.
10- Não é possível apresentar uma "taxa de sobrevida global" comparativa e estatisticamente validada, pois não existe, no SUS, nenhum outro tratamento farmacológico específico para a cistinose nefropática com o qual a cisteamina possa ser comparada em ensaio randomizado (ver quesito 8a). O SUS oferece apenas medidas de suporte sintomático e terapia renal substitutiva/transplante quando instalada a doença renal terminal — não fármacos concorrentes modificadores da doença.
11- Não há detalhado nos autos todos os tratamentos realizados pelo paciente.
Não há estudo duplo-cego com estágio primário de sobrevida global comparando cisteamina versus suporte exclusivo (eticamente inviável, dado que sem terapia específica a evolução para óbito precoce/DRT é praticamente universal). A evidência disponível é de coortes históricas e comparações com controles não tratados: sem cisteamina, a progressão para insuficiência renal terminal ocorre por volta dos 9-10 anos de idade e a sobrevida é minimamente reduzida; com cisteamina, há prolongamento comprovado da função renal e da expectativa de vida.