



# RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação  
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

## **BETAÍNA ANIDRA**

para o tratamento de pacientes com homocistinúria com  
deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não  
responsivos a piridoxina (B6)

## **2022 Ministério da Saúde.**

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 do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

### **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: [gov.br/conitec/pt-br](http://gov.br/conitec/pt-br)

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

### **Layout e diagramação**

Clarice Macedo Falcão

Patrícia Mandetta Gandara

Rômulo Barbosa Filho

### **Supervisão**

Vania Cristina Canuto Santos - Diretora DGITS/SCTIE/MS

# BETAÍNA ANIDRA

## para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6)

### O que é a homocistinúria?

A homocistinúria é uma condição clínica hereditária, progressiva, rara, que atinge diferentes órgãos e alcança homens e mulheres na mesma proporção. A doença é caracterizada pelo acúmulo do aminoácido homocisteína e das demais moléculas oriundas de sua transformação (metabólitos). O acúmulo decorre de modificações em enzimas que realizam o metabolismo (transformação) da metionina, tais quais: deficiência da cistationina-beta-sintetase (C $\beta$ S), deficiência da 5,10-metileno-tetrahidrofolato redutase (MTHFR) ou defeito no cofator do metabolismo da cobalamina (CBL).

A homocistinúria clássica (HCU) ocorre em pacientes com deficiência na produção de C $\beta$ S, enzima considerada fundamental para evitar o acúmulo da homocisteína em níveis tóxicos e prejudiciais à saúde. Segundo o teste de suplementação e de resposta à piridoxina (vitamina B6), a HCU pode ser classificada de três formas, quais sejam: 1) a forma responsiva à piridoxina (pacientes com níveis plasmáticos de homocisteína total abaixo de 50  $\mu$ mol/L após teste de suplementação); 2) a forma não responsiva à piridoxina (pacientes com níveis plasmáticos de homocisteína total igual ou superior a 50  $\mu$ mol/L em uso de piridoxina após teste de suplementação com níveis de homocisteína superior a 80% do valor basal) e 3) a resposta intermediária à piridoxina (pacientes com níveis plasmáticos de homocisteína total igual ou superior a 50  $\mu$ mol/L em uso de piridoxina após teste de suplementação com níveis de homocisteína abaixo de 80% do valor basal).

No mundo, estima-se que a frequência de novos casos da homocistinúria esteja entre 1 a cada 200.000 e 1 a cada 300.000 recém-nascidos. O quadro clínico da doença é caracterizado por complicações que podem atingir diversas partes do corpo, sendo algumas das suas principais manifestações o deslocamento das lentes dos olhos para baixo, osteoporose, retardo mental, convulsões e, principalmente, fenômenos tromboembólicos. Estes se destacam por determinarem a ocorrência de eventos cardiovasculares sérios, como infarto e acidente vascular cerebral.

A gravidade da homocistinúria está relacionada ao momento do diagnóstico e ao período de início do tratamento. As formas da doença caracterizam-se laboratorialmente a partir dos níveis de homocisteína no sangue. O diagnóstico pode ocorrer após suspeita clínica em caso de o paciente apresentar sinais clínicos clássicos ou histórico familiar positivo, mas o

diagnóstico definitivo baseia-se na detecção de anormalidades bioquímicas específicas com confirmação laboratorial.

## Como os pacientes com homocistinúria são tratados no SUS?

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicado em janeiro de 2020, existem três modalidades de tratamento da homocistinúria clássica, são elas:

<b>Responsivos à piridoxina</b>	Administração de cloridrato de piridoxina em combinação com ácido fólico.
<b>Parcialmente responsivos à piridoxina</b>	Administração de cloridrato de piridoxina em combinação com ácido fólico, dieta com restrição de metionina e Fórmula Metabólica Isenta de Metionina (FMIM)
<b>Não responsivos à piridoxina</b>	Dieta isenta de proteínas de alto valor biológico, de origem animal, e restrita em alimentos de origem vegetal com alto teor de metionina e utilização de FMIM

A vitamina B12 (cianocobalamina) deve ser suplementada quando houver deficiência, independentemente da responsividade à piridoxina. Já o ácido acetilsalicílico (AAS) deve ser utilizado para prevenção dos eventos tromboembólicos em pacientes com HCU que apresentaram evento prévio ou outro fator de risco para eventos tromboembólicos além da HCU ou que não estejam bem controlados.

O tratamento não medicamentoso, no SUS, inclui restrições na dieta e o acompanhamento de equipe multiprofissional, orientação do paciente e familiares sobre os riscos da doença, aconselhamento genético e alerta sobre os riscos associados à gestação. As formas de tratamento são indicadas a partir das especificidades de cada paciente.

## Medicamento analisado: betaína anidra

A empresa Recordati Rare Diseases Comercio de Medicamentos Ltda. solicitou a incorporação da betaína anidra para tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da C $\beta$ S, não responsivos à piridoxina.

A betaína atua na redução dos níveis de homocisteína no sangue entre 20% e 30% da concentração existente anteriormente ao tratamento. No Brasil, a betaína anidra foi aprovada em setembro de 2019 para tratamento adjuvante da homocistinúria, envolvendo deficiências ou defeitos em C $\beta$ S, MTHFR e CBL. O medicamento pode ser utilizado como complemento

a outras terapias, tais como vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12 (cianocobalamina), folatos e uma dieta específica. Diretrizes internacionais recomendam a betaína anidra como terapia complementar para a doença, especialmente para os pacientes não responsivos à piridoxina (maioria no Brasil).

As evidências clínicas da betaína anidra basearam-se em um ensaio clínico randomizado e dois estudos observacionais. Os estudos demonstram que o uso da betaína reduziu os níveis de homocisteína no sangue e aumentou a cisteína e metionina. Entretanto, o aumento de metionina não apresentou diferença significativa. Também não houve diferença significativa em relação aos valores de densidade mineral óssea ao comparar o uso de betaína e de placebo, apesar de pacientes em uso de betaína apresentarem resultados numericamente melhores. No que se refere à segurança, a betaína foi considerada tolerável e não foram reportados eventos adversos.

A partir do horizonte temporal de 20 anos, a avaliação econômica considerou três estados de saúde para os pacientes: sem evento cardiovascular, com evento cardiovascular e morte. Para um paciente viver um ano com a qualidade de saúde plena, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 1.525.349,65 por ano de vida ajustado pela qualidade. Para a avaliação de impacto orçamentário, consideraram-se dois cenários: um baseado em dados epidemiológicos e outro baseado na demanda aferida. O primeiro resultou em um investimento adicional de R\$ 11.025.966 em cinco anos e o segundo em um incremento de R\$ 3.570.275.

## Perspectiva do Paciente

O tema contou com a abertura da chamada pública n. 28 para inscrição de participantes na Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 22 de junho a 3 de julho de 2022. Duas pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A participante relatou ter um filho com homocistinúria não responsivo à piridoxina com diagnóstico tardio. O filho recorre à betaína anidra há 10 anos, desde o diagnóstico da doença. O filho da representante começou o tratamento em estado diferente de onde residia. Por se tratar de uma doença rara, com poucos centros de tratamento no país, a família precisou levá-lo a São Paulo. Conforme relato, devido ao fato de o paciente ser não responsivo à piridoxina, o centro de tratamento decidiu pela diminuição de proteína da dieta de modo gradativo, mas não obteve resultados positivos, os níveis de homocistinúria não diminuíram. Assim, adicionou a betaína ao tratamento, mas o filho da participante continuou sem melhoras nas taxas de homocisteína. Por fim, adicionou a fórmula metabólica e os níveis de homocisteína abaixaram. A participante mencionou que, naquele momento, precisavam saber se o resultado positivo se deveu apenas à fórmula ou às três formas de tratamento juntas. Após a realização de teste,

perceberam que o efeito desejado só foi alcançado com as três formas: fórmula metabólica, betaína e dieta com restrição de proteína.

No entanto, a manutenção do tratamento é de difícil acesso, segundo a participante. Informou perceber que a maioria dos pacientes não tem acesso às três formas de tratamento por dificuldades financeiras. Até a dieta hipoproteica é de difícil realização, uma vez que os alimentos são muito específicos, dificultando o acesso. A consequência disso, situou, é uma adesão baixa ao tratamento, em que a maioria dos pacientes não tem boas taxas de homocisteína. A participante relatou que, apesar de existir 90 pacientes com homocistinúria no Brasil, ela conhece dez que foram a óbito em um período de dez anos e todos os pacientes que foram a óbito não tinham acesso ao tratamento completo. A representante mencionou também o caso de uma paciente não responsiva à piridoxina que faz tratamento com o seu filho, que tomou a betaína e conseguiu a diminuição dos níveis de homocisteína, mas não usa a fórmula e faz uma dieta mais flexível. O mesmo acontece com outro paciente de São Paulo, segundo relato.

O PCDT já é considerado uma conquista para a participante, mas ela reconhece a relevância da incorporação da betaína anidra para o tratamento da homocistinúria no SUS. A participante relata que, quando o filho utiliza cloridrato de betaína, ele possui desconforto gastrointestinal e as taxas de homocisteína não diminuem. Mas, quando ele utiliza betaína anidra, que é mais cara, além de o filho não sentir desconforto, as taxas melhoram. A compra da betaína anidra é realizada por farmácia de manipulação no Brasil. A participante consegue realizar a compra para 6g por dia para 4 meses de uso, geralmente, por uma média de R\$ 2.800,00.

O vídeo da 113ª reunião pode ser acessado [clcando aqui](#).

## **Recomendação inicial da Conitec**

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação ao SUS da betaína anidra para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos a piridoxina (B6). Esse tema foi discutido durante a 113ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada no dia 5 de outubro de 2022. Na ocasião, o Plenário deliberou que a matéria fosse disponibilizada para consulta pública.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 69, durante 20 dias, no período de 25/10/2022 a 14/11/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

## Resultado da consulta pública

Foram recebidas 121 contribuições, sendo 7 pelo formulário técnico-científico e 114 pelo formulário sobre experiência ou opinião. Todas as contribuições de cunho técnico-científico posicionaram-se contra a recomendação inicial da Conitec. A maioria dos respondentes do formulário de experiência e opinião manifestou-se favorável à incorporação da betaína anidra. Entre as opiniões favoráveis, destacaram-se os temas sobre direito à saúde e o papel essencial do medicamento avaliado para o tratamento dos pacientes não responsivos à piridoxina. Os participantes também mencionaram o aumento da qualidade de vida, o fato de o medicamento se destinar ao tratamento de uma doença rara, ser um medicamento recomendado por profissionais de saúde, o tratamento da doença demandar a associação do medicamento com outras tecnologias, a segurança em relação à padronização na produção do medicamento e se tratar de uma questão de sobrevivência. Em relação à experiência com a betaína anidra, como efeitos positivos ou facilidades, os respondentes relataram o controle da doença, boa resposta terapêutica, prevenção de manifestações clínicas da doença e ação anticoagulante. Em contraponto, reportaram a dificuldade de acesso ao medicamento.

## Recomendação final da Conitec

A Conitec, durante a 12ª Reunião Extraordinária, realizada no dia 29 de novembro de 2022, deliberou por unanimidade, recomendar a não incorporação da betaína anidra para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos à piridoxina (B6).

## Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, a Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação da betaína anidra para o tratamento de pacientes com homocistinúria com deficiências ou defeitos da cistationina-beta-sintetase, não responsivos à piridoxina (B6).

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está [disponível clicando aqui](#).