

NOTA TÉCNICA Nº 0145/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº: 5001139-74.2024.4.03.6131
1.3. Data da Solicitação: 07/01/2025
1.4. Data da Resposta: 29/01/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 03/04/2021 - 03 anos
2.2. Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: Botucatu /SP
2.4. Histórico da doença: Baixa estatura grave secundária à acondroplasia – CID: Q77.4
A autora é acompanhada pelo médico que elaborou o relatório desde setembro de 2024. Foi encaminhada inicialmente ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, onde passou em consultas e foram identificadas baixa estatura grave associada à macrocrania relativa, fronte proeminente, membros curtos em relação ao tronco, hiperlordose acentuada e dedos em tridente, sendo possível o diagnóstico clínico de acondroplasia, sendo que foi solicitado estudo genético, que confirmou o diagnóstico.

Tratamentos já realizados: Autora relata, conforme relatório do médico assistente, que o medicamento requerido é o único para o tratamento da acondroplasia, sem substituto terapêutico.

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

TEMA 6 E. STF

(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;
não

(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;
sim

(c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;
não

(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;

não

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

VOSORITIDA 0,56 mg

Solução Injetável 0,56 mg Subcutânea, com 10 frascos por caixa.

Dose: foi prescrito pelo médico assistente da parte autora o uso do medicamento 1 vez ao dia, correspondendo a 3 caixas por mês do medicamento.

4.2. Princípio Ativo: **VOSORITIDA**

4.3. Registro na ANVISA: **1733300050026**

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: **Não**

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

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: **Não**

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: **VOSORITIDA**

4.7.2. Laboratório: **BIOMARIN BRASIL FARMACÊUTICA LTDA**

4.7.3. Marca comercial: **VOXZOGO**

4.7.4. Apresentação: **0,56 MG PO LIOF SOL INJ SC CT 10 FA VD TRANS + 10 SER PREENC VD TRANS DIL X 0,7 ML + 10 AGU + 10 SER**

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 33.110,59**

4.8. Tratamento anual:

4.8.1. Dose diária recomendada: **Diluir 01 frasco em 0,7 ml de diluente e aplicar 0,35ml via subcutânea, 01 vez ao dia.**

4.8.2. Custo anual - preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 1.191.981,24**

4.9. Fonte do custo da tecnologia: **Lista de preços da ANVISA/CMED. Referência janeiro/2025. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>**

4.10. Recomendações da CONITEC: **Não avaliado**

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O tratamento de pessoas com acondroplasia deve envolver os diferentes aspectos que se associam às manifestações da doença, como por exemplo:

- Atraso do desenvolvimento: terapias físicas (disponíveis pelo SUS)
- Auxílio e adaptação às atividades de vida diária: o que pode ser feito no SUS por equipes multidisciplinares que envolvam terapeutas ocupacionais e fisioterapeutas, entre outros.

- Crescimento: neste ponto reside o maior desafio. A desproporção entre os membros e o tronco leva a dificuldades de vida diária e baixa estatura. O PCDT de baixa estatura contempla apenas situações relacionadas à deficiência do hormônio do crescimento e situações correlatas. Para acondroplasia, a reposição de hormônio do crescimento não é recomendada e inclusive tem potencial para piorar a desproporção entre os membros e o tronco. A medicação proposta, Vosorotida, é a primeira aprovada para o tratamento

específico da doença, o que aconteceu no segundo semestre de 2021. Trata-se de um análogo do peptídeo natriurético do tipo C recombinante que estimula a ossificação endocondral, um processo que é inibido em pacientes com acondroplasia e foi aprovado pela *Food and Drug Administration* dos EUA em 2021 para aumentar o crescimento linear em crianças com acondroplasia ≥ 5 anos de idade cujas epífises ainda estão abertas. Em um estudo de fase III, 121 crianças com acondroplasia com idade entre 5 e <18 anos foram aleatoriamente designadas para vosoritide 15 mcg/kg por via subcutânea diariamente ou placebo por 52 semanas. Os pacientes tratados com vosoritide tiveram um aumento maior na velocidade média de crescimento anual desde a linha de base até 52 semanas em comparação com o grupo placebo (diferença média ajustada 1,57 cm/ano; IC 95% 1,22-1,93). No Brasil, a ANVISA o aprovou em novembro de 2021 para o tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de 2 anos de idade e cujas epífises não estão fechadas. O diagnóstico de acondroplasia deve ser confirmado por teste genético apropriado. A agência europeia de medicamentos também o aprova para crianças acima de 2 anos.

- Cirurgias de alongamentos de membros – são bastante controversas e não devem ser indicadas rotineiramente;
- Controle de peso, com abordagem multidisciplinar, disponível no SUS;
- Controle e prevenção de otite média – também multidisciplinar, coordenado por médicos otorrinolaringologistas, é fundamental para prevenir alterações de fala e audição; disponível no SUS;
- Tratamento da apneia do sono – com medidas comportamentais e possivelmente com abordagens otorrinolaringológicas, disponível no SUS;
- Arqueamento das pernas – necessária terapia física e órteses, disponíveis no SUS;
- Estenose medular e compressão cervico-medular. Necessita de intervenção neurocirúrgica, disponível no SUS.

Assim, o tratamento é complexo e necessário ao longo de toda a vida do paciente. Muitas das necessidades podem ser supridas a partir dos recursos disponíveis no SUS, entretanto, a única medicação aprovada para o tratamento da doença é a que está sendo pleiteada pelo demandante, não disponível pelo SUS e não avaliada pela CONITEC até o momento. Por outro lado, a medicação foi recentemente aprovada tanto no Brasil (aprovada pela ANVISA em novembro de 2021) quanto internacionalmente, e, embora os resultados dos estudos iniciais sejam promissores, não há dados quanto ao uso ao longo prazo e não há dados sobre a possibilidade de prevenção de todas as complicações relacionadas à doença.

Vosoritide, um análogo do peptídeo natriurético do tipo C recombinante que estimula a ossificação endocondral, um processo que é inibido em pacientes com acondroplasia, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* dos EUA em 2021 para aumentar o crescimento linear em crianças com acondroplasia ≥ 5 anos de idade cujas epífises ainda

estão abertas. Em um estudo de fase III, 121 crianças com acondroplasia com idade entre 5 e <18 anos foram aleatoriamente designadas para vosoritide 15 mcg/kg por via subcutânea diariamente ou placebo por 52 semanas. Os pacientes tratados com vosoritide tiveram um aumento maior na velocidade média de crescimento anual desde a linha de base até 52 semanas em comparação com o grupo placebo (diferença média ajustada 1,57 cm/ano; IC 95% 1,22-1,93). A taxa de eventos adversos foi semelhante em ambos os grupos, com exceção de que as reações no local da injeção foram mais comuns no grupo vosoritide. A maioria dos eventos adversos foram leves. Nenhuma reação alérgica grave foi observada e nenhum evento adverso grave relatado foi relacionado ao medicamento do estudo. Estudos de longo prazo são necessários para determinar se o vosoritide afeta a velocidade de crescimento puberal, a proporcionalidade do segmento corporal, a altura final do adulto ou as complicações associadas à acondroplasia (Savarirayan, 2019; Savarirayan, 2020; Wrobel, 2021). O seguimento de pacientes mostrou que o uso da medicação por dois anos é seguro e promove efeitos benéficos em seu crescimento por esse período (Savarirayan, 2021; Savarinayan, 2024).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora da velocidade de crescimento somático.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Trata-se da primeira medicação aprovada para o tratamento da acondroplasia e as perspectivas com o uso da medicação são promissoras (Savarirayan, 2022; Brasil, 2022), entretanto não há ainda clareza acerca do tempo durante o qual ela deva ser utilizada e quais seus efeitos a longo prazo sobre o crescimento esquelético, proporções corporais e funcionalidade, bem como como o tratamento pode melhorar as complicações médicas relacionadas à acondroplasia. A CONITEC avaliou a medicação como monitorização do horizonte terapêutico e concluiu que na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento com vosoritida é considerado de altíssimo custo, tendo em vista a quantidade de frascos necessários para o tratamento anual de cada paciente; os pacientes que participaram do estudo ainda não atingiram a altura adulta máxima para que se comprove a eficácia do tratamento. Existe a necessidade de diretrizes clínicas que guiem o tratamento (Semler, 2024).

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

- () SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

- Bacino CA. Achondroplasia [in] Uptodate. 2022 UpToDate Inc. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/achondroplasia?source=history_widget
- Brasil, Ministério da Saúde. Vosoritida para o tratamento de acondroplasia. Monitoramento do Horizonte Terapêutico, N 6, 2022. Brasília, 2022
- Duggan S. Vosoritide: First Approval. Drugs. 2021 Nov;81(17):2057-2062
- European Medicines Agency. Voxzogo. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo>
- European Medicines Agency. Voxzogo. Summary of product characteristics. Disponível em https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152503/anx_152503_en.pdf
- Kitoh H, Matsushita M, Mishima K, Kamiya Y, Sawamura K. Disease-specific complications and multidisciplinary interventions in achondroplasia. J Bone Miner Metab. 2022 Mar;40(2):189-195
- Núcleo de apoio técnico ao judiciário- Distrito Federal. Nota técnica vosoritide/ acondroplasia. Disponível em <https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e- pareceres/natjus-df/1294.pdf>
- Savarirayan R, Baratela W, Butt T, Cormier-Daire V, Irving M, Miller BS, Mohnike K, Ozono K, Rosenfeld R, Selicorni A, Thompson D, White KK, Wright M, Fredwall SO. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis. 2022 Jun 13;17(1):224
- Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, Le Quan Sang KH, Dickson P, Harmatz P, Phillips J, Owen N, Cherukuri A, Jayaram K, Jeha GS, Larimore K, Chan ML, Huntsman Labeled A, Day J, Hoover-Fong. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. N Engl J Med. 2019;381(1):25
- Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, Ullot Font R, Harmatz P, Rutsch F, Bober MB, Polgreen LE, Ginebreda I, Mohnike K, Charrow J, Hoernschemeyer D, Ozono K, Alanay Y, Arundel P, Kagami S, Yasui N, White KK, Saal HM, Leiva-Gea A, Luna-González F, Mochizuki H, Basel D, Porco DM, Jayaram K, Fischeleva E, Huntsman-Labeled A, Day J. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a

randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):684-692

- Savarirayan, R., Tofts, L., Irving, M. et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med* 23, 2443–2447 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01287-7>

- Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, Phillips J 3rd, Polgreen LE, Tofts L, Ozono K, Arundel P, Irving M, Bacino CA, Basel D, Bober MB, Charrow J, Mochizuki H, Kotani Y, Saal HM, Army C, Jeha G, Qi Y, Han L, Fischeleva E, Huntsman-Labed A, Day J. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024 Jan;8(1):40-50.

- Semler O, Cormier-Daire V, Lausch E, Bober MB, Carroll R, Sousa SB, Deyle D, Faden M, Hartmann G, Huser AJ, Legare JM, Mohnike K, Rohrer TR, Rutsch F, Smith P, Travessa AM, Verardo A, White KK, Wilcox WR, Hoover-Fong J. Vosoritide Therapy in Children with Achondroplasia: Early Experience and Practical Considerations for Clinical Practice. *Adv Ther*. 2024 Jan;41(1):198-214

- Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review. *Int J Mol Sci*. 2021 May 25;22(11):5573

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à

população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP