

## **NOTA TÉCNICA Nº 0325/2024 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 4ª Vara Federal de Ribeirão Preto
- 1.3. Processo nº: 5010134-03.2023.4.03.6102
- 1.4. Data da Solicitação: 22/01/2024
- 1.5. Data da Resposta: 06.02.2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 22/11/1958 – 65 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Osteomalácia, Hipertensão e Diabetes Mellitus – CID10 M83

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

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO  
**BUROSUMABE 90MG**
- 4.3. Registro na ANVISA: 1396400020032
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Sim, Incorporado no componente Especializado da RENAME para hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em pediátricos a partir de 1 ano de idade
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Burosumabe, fosfato tricálcico, bicarbonato de sódio, calcitriol
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não
- 4.7.1. Denominação genérica: BUROSUMABE
- 4.7.2. Laboratório: ULTRAGENYX BRASIL FARMACEUTICA LTDA
- 4.7.3. Marca comercial: CRYSVITA
- 4.7.3. Apresentação: 30 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML
- 4.10. Recomendações da CONITEC: na 94ª reunião ordinária da Conitec, ocorrida em 04 de fevereiro de 2021, o uso do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças foi avaliado e conforme Relatório de Recomendação nº 594/2021, ocorreu a recomendação final de incorporação do burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e recomendação final de **não incorporação do burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos.**

## **5. Discussão e Conclusão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

A osteomalácia caracteriza-se pela deficiência da mineralização óssea com repercussões primariamente esqueléticas, mas que também podem afetar diversos outros tecidos e órgãos, comprometendo a saúde global do indivíduo. Resulta da deficiência de mineralização da matriz osteoide e pode ocorrer tanto em crianças e adolescentes quanto em adultos. A deficiência da mineralização óssea pode ocorrer por várias razões, como carência nutricional dos substratos cálcio ou fósforo; deficiência nutricional e distúrbios na síntese ou na utilização da vitamina D; tubulopatias renais perdedoras de cálcio e fósforo; distúrbios acidobásicos (como acidoses metabólicas); doenças que comprometam a absorção intestinal de cálcio e fósforo (como a doença celíaca); medicamentos que desregulam o metabolismo osteomineral (como alguns anticonvulsivantes e imunossupressores, também pode ser induzida por doenças que afetam o fígado e os rins, por medicamentos que interferem no metabolismo osteomineral e, em casos raros, por tumor.

Em caso de adultos com osteomalácia, o objetivo principal do tratamento é a correção da causa básica, quando possível. Concomitantemente, devem ser corrigidos os distúrbios metabólicos decorrentes, a hipocalcemia e a hipofosfatemia. O tratamento, tanto da causa quanto das alterações osteometabólicas, varia conforme o mecanismo responsável pela osteomalácia: · osteomalácia induzida por medicamentos: suspensão dos medicamentos e reavaliação do uso de substitutos para tratar a doença de base; · osteomalácia por deficiência de vitamina D: suplementação com vitamina D2 ou D3; · osteomalácia induzida por tumor: localização e exérese do tumor; quando não se identifica o tumor ou o enquanto o tumor não é ressecável, manter o tratamento com calcitriol e fósforo.

Em pacientes com hipofosfatemia ligada ao X (XLH), um estudo de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou burosumabe em adultos sintomáticos com XLH. Os participantes com hipofosfatemia e dor receberam burosumabe 1 mg/kg (n = 68) ou placebo (n = 66) por via subcutânea a cada 4 semanas (Q4W) na proporção de 1:1 e foram comparáveis no início do estudo. Nos pontos médios dos intervalos de dosagem, 94,1% dos participantes tratados com burosumabe atingiram concentração média de fosfato sérico acima do limite inferior do normal, em comparação com 7,6% daqueles que receberam placebo (p < 0,001). O burosumab reduziu significativamente a subescala de rigidez do Western Ontario e do McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) em comparação com o placebo (média de mínimos quadrados [LS] ± diferença de erro padrão [SE], -8,1 ± 3,24; p = 0,012). As reduções na subescala de função física do WOMAC (-4,9 ± 2,48; p = 0,048) e na pior dor do Brief Pain Inventory (-0,5 ± 0,28; p = 0,092) não alcançaram

significância estatística após o ajuste da multiplicidade de Hochberg. Na semana 24, 43,1% (burosumabe) e 7,7% (placebo) das fraturas ativas basais estavam totalmente consolidadas; a probabilidade de fratura consolidada no grupo do burosumabe foi 16,8 vezes maior do que no grupo do placebo ( $p < 0,001$ ). Os marcadores bioquímicos da formação e reabsorção óssea aumentaram significativamente desde o início do estudo com o tratamento com burosumab em comparação com o placebo. O perfil de segurança do burosumab foi semelhante ao do placebo. Não houve eventos adversos graves relacionados ao tratamento ou alterações significativas desde o início do estudo no cálcio sérico ou urinário, no hormônio da paratireóide intacto ou na nefrocalcinose. (2) Em crianças com hipofosfatemia ligada ao X, o tratamento com burosumab melhorou a reabsorção tubular renal de fosfato, os níveis séricos de fósforo, o crescimento linear e a função física e reduziu a dor e a gravidade do raquitismo, em ensaio clínico de fase III. (3)

A osteomalácia induzida por tumor (TIO) é causada por tumores mesenquimais fosfatúricos que produzem fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) e é caracterizada por comprometimento do metabolismo do fosfato, saúde esquelética e qualidade de vida. Existem estudos de fase 2 e relatos de caso, em que a medicação restaurou a homeostase do fosfato e melhora a osteomalácia, a cicatrização de fraturas, dor óssea, mobilidade funcional e problemas relacionados à saúde e qualidade de vida para pacientes com TIO. 4, 5 A medicação é opção de tratamento no cenário de TIO, quando esgotadas as opções convencionais, de acordo com as evidências atuais. (6,7)

#### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora da dor, funcionalidade, qualidade de vida. Saúde óssea.

#### 5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

Paciente com tumor indutor de hipofosfatemia, ainda não localizado, já em tratamento otimizado com as opções convencionais. A medicação pleiteada é opção de tratamento no cenário de TIO, quando esgotadas as opções convencionais, como é o caso em tela.

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

NÃO

#### 5.5. Referências bibliográficas:

1. Brasil, Ministerio da Saúde. 2022. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia.
2. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, Weber T, Pitukcheewanont P, Cheong HI, Jan de Beur S, Imanishi Y, Ito N, Lachmann RH, Tanaka H, Perwad F, Zhang L, Chen CY, Theodore-Oklota C, Mealiffe M, San Martin J, Carpenter TO; AXLES 1 Investigators. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res.* 2018 Aug;33(8):1383-1393.
3. Carpenter, T. O., Whyte, M. P., Imel, E. A., Boot, A. M., Högler, W., Linglart, A., ... & Portale, A. A. (2018). Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *New England Journal of Medicine*, 378(21), 1987-1998.
4. Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, Peacock M, Insogna K, Kumar R, Rauch F, Luca D, Cimms T, Roberts MS, San Martin J, Carpenter TO. Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2021 Apr;36(4):627-635.
5. Aliberti L, Gagliardi I, Pontrelli M, Zatelli MC, Ambrosio MR. Tumour-induced osteomalacia: 18 months of 2-weekly burosumab treatment. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023 Jan 25;2023(1):22-0317.
6. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, Corsi A, Colangelo L, Scillitani A, Pepe J, Cipriani C, Thakker RV. Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev.* 2023 Mar 4;44(2):323-353.
7. Jan de Beur SM, Minisola S, Xia WB, Abrahamsen B, Body JJ, Brandi ML, Clifton-Bligh R, Collins M, Florenzano P, Houillier P, Imanishi Y, Imel EA, Khan AA, Zillikens MC, Fukumoto S. Global guidance for the recognition, diagnosis, and management of tumor-induced osteomalacia. *J Intern Med.* 2023 Mar;293(3):309-328.

#### 5.6. Outras Informações:

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

**Equipe NAT-Jus/SP**