

## **NOTA TÉCNICA Nº 1837/2022 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5019138-07.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 17/08/2022
- 1.5. Data da Resposta: 23/08/2022

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 11/04/2021 – 1 ano
- 2.2. Sexo: masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Osteocondrodisplasia – CID Q77.4

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

### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**

#### **Voxzogo**

- 4.2. Princípio Ativo: VOSORITIDA
- 4.3. Registro na ANVISA: 5391524463194
- 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
  - 4.7.3. 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
  - 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 53.484,65
  - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 90.809,28
- 4.8. Tratamento mensal:
  - 4.8.1. Dose diária recomendada: diluir ampola em 0,5 ml; administrar 0,3 ml sc 1xdia
- 4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência agosto de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

#### 4.10. Recomendações da CONITEC: não avaliado

### **5. Discussão e Conclusão**

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

A acondroplasia é a displasia óssea mais comum em humanos, com prevalência de aproximadamente 1 em 20.000 nascidos vivos. É uma condição autossômica dominante causada por variantes patogênicas no gene do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3). As características clínicas mais salientes incluem baixa estatura desproporcional (altura adulta é de aproximadamente 4 pés), encurtamento de ossos longos que afeta predominantemente os aspectos proximais das extremidades superiores e inferiores (encurtamento rizomélico) e macrocefalia. Pacientes com acondroplasia podem ter atraso no desenvolvimento motor desde o início, mas a cognição é normal. É um dos tipos de doença popularmente conhecidas como nanismo, embora essa não seja uma denominação técnica correta.

Pelo seu caráter genético, a ocorrência da doença se dá desde a concepção do indivíduo e algumas manifestações podem ser vistas ao nascimento e durante os primeiros meses de vida, persistindo por toda a vida do indivíduo.

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 a 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, Vosoritida, 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  $\geq 5$  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 acaba de ser aprovada tanto no Brasil 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  $\geq 5$  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).

Não há outras medicações aprovadas especificamente para o tratamento da acondroplasia. Outras terapêuticas necessárias para o tratamento e prevenção de complicações estão disponíveis, conforme descrito acima. Entretanto, mesmo com o uso da medicação, não é possível afirmar que o paciente não terá complicações relacionadas à acondroplasia, pois não estão disponíveis estudos a longo prazo com a medicação. Os estudos com vosoritida mostraram aumento da velocidade de crescimento somático de pessoas com acondroplasia que o utilizaram pelo período máximo de 52 semanas, não tendo sido avaliadas outras complicações.

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

Melhora da velocidade de crescimento

#### 5.3. Parecer

( ) Favorável

( X ) Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

As perspectivas com o uso da medicação são promissoras, 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 mais significativas na acondroplasia, especificamente estenose do forame magno com compressão do tronco cerebral e morte súbita.

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](https://www.uptodate.com/contents/achondroplasia?source=history_widget) [consultado em 19/08/2022]
  
- 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> [consultado em 19/08/2022]
  
- European Medicines Agency. Voxzogo. Summary of product characteristics. Disponível em [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152503/anx\\_152503\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210826152503/anx_152503_en.pdf) [consultado em 19/08/2022]
  
- 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> [consultado em 19/08/2022]
  
- 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>
  
- 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

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

**Equipe NAT-Jus/SP**