

## **NOTA TÉCNICA Nº 1939/2022 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Sorocaba – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5005241-76.2022.4.03.6110
- 1.4. Data da Solicitação: 26/08/2022
- 1.5. Data da Resposta: 30/08/2022

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 07/11/1988 – 33 anos
- 2.2 Sexo: masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: OSTEOMALACIA TUMORAL – CID M83

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

### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**  
**Burosumabe**
- 4.2. Princípio Ativo: Burosumabe
- 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. Custo da tecnologia:
  - 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
  - 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 52.139,99
  - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: não disponibilizado
- 4.8: Tratamento mensal:
  - 4.8.1: Dose diária recomendada: 1 FA sc a cada 4 semanas.

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: Os membros da Conitec presentes na 94ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2021, consideraram que os benefícios clínicos do tratamento foram mais acentuados na população pediátrica apresentando desfechos consistentes. Diante do exposto, os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a recomendação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças conforme protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e recomendar a não incorporação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 589/2021

## **5. Discussão e Conclusão**

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O Ministério da Saúde publicou em 2016 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas(PCDT) – Raquitismo e Osteomalácia, indicando que pacientes com raquitismo hipofosfatêmico devam ser tratados com suplementação de fósforo e calcitriol (quando não responsivos a vitamina D e cálcio), exceto no raquitismo hipofosfatêmico com hipercalciúria (acima de 4 mg/kg de peso em urina coletada em 24 horas) hereditário, onde não se recomenda usar calcitriol, pois esses pacientes apresentam níveis elevados de 1,25-diidroxivitamina D. A utilização de paricalcitol não é recomendado em pacientes com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X pela ausência de estudos clínicos que comprovem sua eficácia nesta doença.

Atualmente, considera-se a possibilidade de inibição da atividade do FGF23 como uma medida terapêutica única para doenças hipofosfatêmicas causadas pelo excesso de FGF23. O burosumabe (Crysvita®) é um anticorpo monoclonal que se liga e inibe a atividade do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23). Ao inibir o FGF23, espera-se que o burosumabe aumente a reabsorção de fosfato pelo rim e, através da produção de vitamina D, melhore a absorção intestinal de cálcio e fosfato. O medicamento possui uma autorização de comercialização condicional para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, com evidência radiográfica de doença óssea em crianças de 1 ano de idade ou mais e adolescentes com esqueletos em crescimento.

A indicação em bula da ANVISA é o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em indivíduos adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade ([http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p\\_p\\_id=101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2&p\\_p\\_col\\_id=column-2&p\\_p\\_col\\_pos=1&p\\_p\\_col\\_count=2&\\_101\\_INSTANCE\\_WvKKx2fhdjM2\\_groupId=219201](http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201)

[& 101 INSTANCE WvKKx2fhjdjM2\\_urlTitle=crysvita-novo-registro& 101 INSTANCE WvKKx2fhjdjM2\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content& 101 INSTANCE WvKKx2fhjdjM2\\_assetEntryId=5435074& 101 INSTANCE WvKKx2fhjdjM2\\_type=content](#) [consultado em 30/08/2022]). A indicação de tratamento de osteomalácia hipofosfatêmica ligada a tumor não está incluída na bula da ANVISA, mas teve esta indicação incluída pelo FDA americano em 2020 ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761068s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761068s005lbl.pdf) [consultado em 30/08/2022]).

O tratamento definitivo para osteomalácia induzida por tumor é a ressecção completa do tumor, que leva à reversão imediata das anormalidades bioquímicas e cicatrização da doença óssea em um período de 6 a 12 semanas. No entanto, se o tumor não for localizado, como no caso em tela, em que foi extensamente pesquisado num período de seis anos, é necessário o tratamento clínico. Embora haja experiência limitada com o tratamento clínico desta situação, suas características clínicas, bioquímicas e radiológicas são semelhantes às da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X. Portanto, regimes de tratamento análogos foram estudados para esta situação. A terapia é continuada indefinidamente se o tumor não puder ser identificado e removido. Em alguns casos, no entanto, a busca recorrente do tumor, em vários intervalos após o início da terapia médica, resultou na localização bem-sucedida do tumor e na cura da síndrome após sua remoção.

Para pacientes cujo tumor não pode ser completamente ressecado e as sequelas bioquímicas da doença persistem, o burosumabe foi estudado em ensaios clínicos com poucos pacientes incluídos, dada a raridade da situação. Em um pequeno estudo aberto em 14 adulto, os pacientes tratados com burosumabe melhoraram os biomarcadores de remodelação óssea e os parâmetros de osteomalácia, conforme observado em biópsias ósseas após um ano de injeções mensais (Jan de Beur, 2021). Isso provavelmente reflete a correção da hipofosfatemia, um benefício obtido sem os potenciais efeitos adversos da terapia com fosfato e calcitriol. Em geral, os pacientes toleraram bem a medicação e melhoraram o bem-estar. Em outro estudo com 13 pacientes, o tratamento com burosumabe por um período de dois anos foi associado à normalização sustentada das concentrações séricas de fosfato, melhora da deambulação e redução da dor (Imanishi, 2021).

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

Melhora dos níveis de fosfato e da remodelação óssea

## 5.3. Parecer

( X ) Favorável – condicional a reavaliação clínica em um a dois anos

( ) Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

A situação clínica descrita é rara e a indicação pleiteada não está constante da bula aprovada pela ANVISA, embora tenha sido incluída em outros países, como os Estados Unidos. Parece haver benefício do uso da medicação nos estudos clínicos, os quais incluíram pequena quantidade de pacientes, dada a raridade da situação. Os estudos em questão avaliaram os participantes incluídos por um a dois anos, sendo este, no momento, o tempo máximo de seguimento estudado. Ainda, há a necessidade de periódica investigação do tumor, o qual, caso encontrado, possibilitaria melhora da situação clínica.

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

( ) SIM, com potencial risco de vida

( x ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( ) NÃO

#### 5.5. Referências bibliográficas:

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. Relatório de recomendação No 594, fevereiro/2021. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210222\\_Relatorio\\_594\\_burosumabe\\_HLX\\_HMV.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210222_Relatorio_594_burosumabe_HLX_HMV.pdf) [consultado em 30/08/2022]

Imanishi Y, Ito N, Rhee Y, Takeuchi Y, Shin CS, Takahashi Y, Onuma H, Kojima M, Kanematsu M, Kanda H, Seino Y, Fukumoto S. Interim Analysis of a Phase 2 Open-Label Trial Assessing Burosumab Efficacy and Safety in Patients With Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2021 Feb;36(2):262-270

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

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

**Equipe NAT-Jus/SP**