

NOTA TÉCNICA Nº 2176/2024- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 21ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº 5008947-29.2024.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 18/04/2024
- 1.5. Data da Resposta: 24/04/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 17/07/2020 – 04 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Acondroplasia – nanismo – CID10 Q87.1

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
VOXZOGO 0,56MG
- 4.2. Princípio Ativo: VOSORITIDA
- 4.3. Registro na ANVISA: Sim
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Descritas abaixo, não farmacológicas, pois a vosoritida é a primeira medicação aprovada para o tratamento da acondroplasia, especificamente.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: Avaliado como monitorização do horizonte terapêutico (Brasília, 2022), com a seguinte conclusão: Os resultados disponíveis, até a última atualização deste alerta, foram promissores e subsidiaram o registro da vosoritida em vários países, inclusive no Brasil. Mas é importante destacar que devido à variabilidade do crescimento e ao menor pico de crescimento durante a puberdade, em crianças com acondroplasia, os efeitos a longo prazo da vosoritida só serão conhecidos quando as crianças atingirem a altura adulta final

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, 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 ≥ 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 comprovem 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-Labeled 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:

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

Equipe NAT-Jus/SP