

NOTA TÉCNICA Nº 3282/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 4ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5021143-65.2023.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **01/08/2023**
- 1.5. Data da Resposta: **10/08/2023**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 17/03/2015 – 08 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Acondroplasia – CID10 Q77.4

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

Trata-se de pedido de tutela de urgência postulando a obtenção de provimento jurisdicional a fim de assegurar o imediato fornecimento de medicamento de alto custo. Observo que os documentos acostados aos autos não são suficientes para acolhimento da tutela pretendida. Reputo necessária, portanto, a manifestação da parte ré, bem como da equipe de especialistas do NAT-JUS/SP. Assim sendo, intime-se a União Federal para que se manifeste, no prazo de 05 (cinco) dias, acerca do pedido de tutela. Requisite-se ao NAT-JUS, com urgência, uma Nota Técnica com os seguintes esclarecimentos:

1. **O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece a autora e com que resultados?**

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. Na Europa, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) o aprovou para comercialização em 26/08/2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo>) e, nos Estados Unidos, o órgão FDA o aprovou em 19/11/2021

(<https://www.drugs.com/history/voxzogo.html>). 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.

2. O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação?

Não está incorporado. Não foi encontrada solicitação de análise para incorporação.

3. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Não há outras medicações aprovadas para o tratamento da acondroplasia. Outras terapêuticas necessárias para o tratamento e prevenção de complicações estão disponíveis, conforme descrito acima.

4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Não há outras medicações aprovadas para o tratamento da acondroplasia. Outras terapêuticas necessárias para o tratamento e prevenção de complicações estão disponíveis, conforme descrito acima.

5. A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

A aplicação é diária, de uso subcutâneo, como insulina. Um familiar do paciente pode ser treinado pela equipe de saúde para sua administração domiciliar.

6. O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?

Da bula européia da medicação (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voxzogo-epar-product-information_pt.pdf): Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças. Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Voxzogo pode ser conservado à temperatura ambiente (abaixo de 30 °C), até 90 dias, no máximo, mas não para além do prazo de validade. Não volte a colocar Voxzogo no frigorífico após ser conservado à temperatura ambiente. Registre na embalagem exterior a data em que retirou Voxzogo do frigorífico para o armazenar à temperatura ambiente.

7. O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais?

No Brasil, a medicação foi aprovada pela ANVISA em novembro de 2021. Na Europa, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) o aprovou para comercialização em 26/08/2021 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voxzogo>) e, nos Estados Unidos, o órgão FDA o aprovou em 19/11/2021 (<https://www.drugs.com/history/voxzogo.html>).

8. Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

VOXZOGO 1,2MG

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: Não há PCDT para a doença, mas há disponibilização pelo SUS propostas de tratamento e reabilitação voltadas às complicações da doença.

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

4.7. Recomendações da CONITEC: Não avaliado para incorporação, somente monitorização do horizonte terapêutico.

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).

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), 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. Também não há clareza sobre seus efeitos adversos a longo prazo.

Nota técnica do Ministério da Saúde (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) em conjunto com Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (NATS-HCFMUSP) concluiu que a vosoritida é uma tecnologia alternativa ao hormônio do crescimento nos casos de deformidade já existente da coluna ou dos membros inferiores, bem como nos casos refratários (Brasil, 2022).

Não são disponibilizados, nos documentos médicos fornecidos, dados clínicos do paciente que expressem a situação clínica atual.

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. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Nota técnica Vosoritida. 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>

- 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