

NOTA TÉCNICA Nº 4033/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Osasco
- 1.3. Processo nº: 5003567-03.2022.4.03.6130
- 1.4. Data da Solicitação: 11/09/2023
- 1.5. Data da Resposta: 15/09/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 16/04/1988 – 35 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Hipofosfatemia – CID10 E83.3

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

Questionamentos do Magistrado:

O medicamento solicitado, é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor? Há quanto tempo ele foi incorporado à terapêutica da doença do autor? Integra a lista do SUS de medicamentos fornecidos, observados os critérios de universalidade e isonomia? Juntar Relatório relativo à Incorporação desse medicamento. Caso não esteja incorporado, já houve recomendação da CONITEC para incorporar ou para não incorporar. Comentar a decisão.

Até 2018, os pacientes com HLX tinham como tratamento padrão a reposição de fosfato e calcitriol, denominado tratamento convencional. Atualmente, as evidências científicas mostram que o tratamento de eleição para pacientes pediátricos, com HLX a partir de 12 meses de idade, deve ser o burosumabe. Foram demonstrados benefícios na melhora dos sinais clínicos e radiológicos de raquitismo em crianças, das dores ósseas crônicas, da fraqueza muscular, da mobilidade e do crescimento com tratamento com burosumabe em relação ao tratamento convencional. Em adultos também houve benefícios com o uso do medicamento, porém menos consistentes que na população pediátrica. A CONITEC avaliou essa questão e considerou a qualidade dos estudos limitada – o que pode ser justificado pela raridade da doença- com recomendação de não incorporação para adultos com a doença, incorporando o medicamento somente para a população pediátrica.

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

Os estudos sugerem que o medicamento é mais eficaz que a aqueles medicamentos disponíveis no SUS.

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

Os estudos sugerem que o medicamento é mais eficaz que a aqueles medicamentos disponíveis no SUS.

Há estudos seguros que indiquem a eficácia do medicamento para uso em pessoas adultas;

Em relação à segurança, tanto na população pediátrica quanto adulta, o burosumabe não acarretou nenhum evento adverso grave nos estudos realizado

O tratamento é recomendável no caso específico do autor- considerando-se a evolução de sua doença."

Sim, a proposição de uso está de acordo com o que foi estudado na literatura científica.

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\$ 74.351.04

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 74.351.04

4.8: Tratamento mensal: 70 mg 1x/mês

4.9. Fonte do custo da tecnologia:

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:

Pacientes com raquitismo hipofosfatêmico devem ser tratados com suplementação de fósforo e calcitriol (quando não responsivos a vitamina D e cálcio), exceto no raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcúria (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.

Em adultos também houve benefícios com o uso do medicamento, porém menos consistentes que na população pediátrica. Insogna et al., 2018, avaliaram a cura completa de fraturas ativas ou pseudofraturas em 24 semanas. Os seguintes resultados foram observados: burosumabe (43,1%) versus placebo (7,7%); Odds ratio OR 16,8 (IC95% não reportado); $p < 0,0001$. Os estudos em adultos foram comparados com placebo, logo os resultados favoráveis ao burosumabe foram esperados. Estudo de extensão desse citado incluiu 134 adultos com XLH que tiveram seu tratamento continuado após a semana 24, até a semana 48, na dose de 1 mg/kg. O grupo que usou o burosumabe continuou o uso, enquanto o grupo tratado com placebo passou a receber burosumabe a partir da semana 24, na mesma dose do outro grupo. Os dados da população e os critérios de inclusão e exclusão seguiram os mesmos princípios do estudo inicial.

No grupo tratado com burosumabe, a proporção de fraturas totalmente cicatrizadas no grupo de tratamento continuado foi de 20,0%, 43,1%, 50,8% e 63,1% nas semanas 12, 24, 36 e 48, respectivamente. Na semana 48, 80,0% das fraturas e pseudofraturas observadas na linha de base foram curadas totalmente (63,1%) ou parcialmente (16,9%); 9,2% não foram cicatrizados e 10,8% não foram avaliados porque não foram obtidas as radiografias de acompanhamento. No grupo que iniciou o tratamento com placebo, 38 (57,6%)

apresentaram um total de 91 fraturas não cicatrizadas (n=13) ou pseudofraturas (n=78). Durante a administração do placebo, apenas 7,7% das fraturas e pseudofraturas foram totalmente curadas nas semanas 12 e 24. Após a transição para o burosumabe, 23,1% e 35,2% das fraturas e pseudofraturas foram totalmente curadas nas semanas 36 e 48, respectivamente. Na semana 48, 74,8% das fraturas e pseudofraturas observadas na linha de base foram curadas totalmente (35,2%) ou parcialmente (39,6%); 12,1% não foram cicatrizados e 13,2% não foram avaliados porque não foram obtidas as radiografias de acompanhamento. O estudo demonstrou que em pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao X, o tratamento continuado com burosumabe foi bem tolerado, levando à correção sustentada dos níveis séricos de fósforo, à cicatrização contínua de fraturas e pseudofraturas e à melhora sustentada das principais deficiências osteomusculares. Em relação à segurança, tanto na população pediátrica quanto adulta, o burosumabe não acarretou nenhum evento adverso grave nos estudos realizados.

5.2. Benefício/feito/resultado esperado da tecnologia:

O tratamento da hipofosfatemia ligada ao X busca promover o crescimento, melhorar os sinais radiológicos e histológicos de raquitismo e osteomalácia, reduzir as dores em ossos ou articulações e prevenir (ou pelo menos reduzir) as deformidades esqueléticas

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

A situação clínica que se apresenta foi aquela na qual o uso da medicação foi estudado, com evidências de eficácia superior ao tratamento padrão disponível no SUS, porém, a CONITEC avaliou essa questão e considerou a qualidade dos estudos limitada – o que pode ser justificado pela raridade da doença- com recomendação de não incorporação para adultos com a doença, incorporando o medicamento somente para a população pediátrica.

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://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20210222_Relatorio_594_burosumabe_HL X_HMV.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20210222_Relatorio_594_burosumabe_HL_X_HMV.pdf) [consultado em 12/09/2023]

Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia. Relatório de recomendação. Brasília, 2021. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20211028_relatorio_pcdt_do_raquitismo_e_osteomalacia_cp85.pdf [consultado em 12/09/2023]

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