

NOTA TÉCNICA Nº 5502/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5001510-29.2024.4.03.6134
- 1.3. Data da Solicitação: 29/08/2024
- 1.4. Data da Resposta: 04/09/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 01/07/1979 - 45 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Arthur Nogueira/SP
- 2.4. Histórico da doença: Raquitismo hipofosfatêmico – CID10 E83-3

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO - **BUROSUMABE 40MG**
- 4.2. Princípio Ativo: Burosumabe
- 4.3. Registro na ANVISA: Sim
- 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:
- 4.7. 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. Recomendação desfavorável ao uso em adultos.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Sobre o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (RHLX): O RHLX é uma doença genética rara causada por uma mutação no gene PHEX. Estima-se a prevalência dessa doença em 1 a 9 casos por milhão de habitantes. Assim, é estimado que existam de 211 até 1.900 indivíduos com RHLX no Brasil. Mutações no gene PHEX levam a aumentos

significativos dos níveis da proteína FGF23. Isto, por sua vez, aumenta a perda renal de fosfato na urina e diminui a absorção intestinal de fósforo. Consequentemente, indivíduos com RHLX apresentam cronicamente baixos níveis de fosfato no sangue (hipofosfatemia).

A hipofosfatemia crônica da RHLX leva ao raquitismo em crianças e à osteomalácia em adultos. O raquitismo se manifesta por meio de diminuição da estatura, alterações radiográficas características, dores musculoesqueléticas e deformidades ósseas. Estas, muitas vezes, exigem reparações ortopédicas cirúrgicas. Já a osteomalácia em adultos se manifesta por meio de dores ósseas crônicas, fraqueza muscular e aumento expressivo no risco de fraturas nos ossos. Assim, os sinais e sintomas do raquitismo e da osteomalácia, embora em geral não levem ao óbito, reduzem expressivamente a qualidade de vida dos indivíduos enfermos.

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 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.

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 cicatrizadas 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 realizado.

5.2. Benefício/efeito/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.

Elevação dos níveis de fosfato no sangue e redução na perda renal de fosfato, corrigindo os distúrbios metabólicos da doença; Otimização da força muscular, mobilidade e equilíbrio

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.

Assim, a evidência disponível até o momento é insuficiente para embasar qualquer conclusão sólida. Deste modo, a recomendação é INCERTA, sendo que futuros estudos podem mudar qualquer conclusão dos estudos atuais

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

Réu: SUS

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

Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia. Relatório de recomendação. Brasília, 2021.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadada pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde

prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a

precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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

Equipe NAT-Jus/SP