

## **NOTA TÉCNICA Nº 1075/2022 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5012820-13.2019.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 25/05/2022
- 1.5. Data da Resposta: 30/05/2022

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 01/05/1985 – 37 anos
- 2.2. Sexo: F
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: **Raquitismo Hipofosfatêmico ligado ao X – CID E55.0.**  
Raquitismo ativo.

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

### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**  
**Burosumabe (CRYSVITA)**
- 4.2. Princípio Ativo: BUROSUMABE
- 4.3. Registro na ANVISA: 1396400020032 (30mg); 7898968840010 (10mg)
- 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
  - 4.7.4. Apresentação: 30 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML  
10 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML
  - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 53.649,54 (30mg); R\$ 17.883,16 (10mg)
  - 4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 68.369,49 (30mg); R\$ 22.789,81 (10mg)

#### 4.8. Tratamento mensal:

4.8.1. Dose recomendada: 70mg (2fr de 30mg + 1fr 10mg), via SC, a cada 4 semanas

4.8.2. Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: R\$ 125.182,24

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 159.528,79

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência maio de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: não recomendado para a idade da paciente.

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** (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 hiper calciúria (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.

O benefício da terapia com burosumabe em adultos com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X é difícil de quantificar, pois nos adultos a altura já está estabelecida. No entanto, pode haver um benefício significativo no tratamento porque a hipofosfatemia pode contribuir para dores ósseas e articulares, falha na cicatrização de fraturas e outros sintomas, como fraqueza muscular e baixa resistência.

Em um estudo randomizado de 24 semanas em adultos sintomáticos com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, o tratamento com burosumabe melhorou a rigidez em comparação com placebo, conforme determinado por uma medida padronizada dos sintomas de osteoartrite (Insogna, 2018). O tratamento com burosumabe também foi associado a taxas significativamente mais altas de consolidação de fraturas durante 24 semanas de tratamento (43%) em comparação com placebo (8%). Curiosamente, essas fraturas tendem a ser assintomáticas, portanto, podem ser reconhecidas apenas se o paciente for avaliado com radiografias de triagem de rotina. Um relatório subsequente sobre a continuação deste estudo indicou a consolidação contínua da fratura durante o período de tratamento de 24 a 48 semanas (aproximadamente 70%), indicando que a terapia sustentada aumenta a probabilidade de restaurar um esqueleto funcional em adultos afetados (Portale, 2019). Apesar dessas observações, ainda não está claro se todos os adultos com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X devem receber terapia com burosumabe por vários motivos, incluindo: (1) a ocorrência de dor óssea ou articular é variável nos indivíduos afetados; (2) a hipofosfatemia não tratada pode ter consequências limitadas em adultos; (3) embora o tratamento resulte em maiores taxas de consolidação de fraturas, não há dados que indiquem que a terapia com burosumabe previna a ocorrência de fraturas; e (4) o alto custo potencial da terapia com burosumabe. Por outro lado, ensaios clínicos em adultos com sintomatologia limitada indicam que o tratamento com burosumabe resulta em aumento dos níveis de atividade e sensação de bem-estar e muito poucos desses pacientes optam por interromper o tratamento. Uma proposição de conduta seria oferecer terapia com burosumabe para qualquer paciente adulto que tenha os sintomas mencionados acima ou aqueles com fraturas assintomáticas (Scheinman, 2021). Complicações do tratamento habitual para adultos, o qual seria com fosfato e calcitriol, seriam principalmente nefrocalcinose e hiperparatireoidismo.

### 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.

### 5.3. Parecer

( ) Favorável      **( X ) Desfavorável**

#### 5.4. Conclusão Justificada:

O tratamento da condição relatada com o uso de burosumabe foi estudado em adultos, porém as evidências favoráveis não são definitivas e não parece haver benefício bem definido em adultos. Nos documentos médicos anexados, não é descrita a linha temporal entre o diagnóstico / tratamento e a ocorrência de complicações. É relatado que a paciente tem complicações relacionadas ao tratamento com fostato / calcitriol mas os exames anexados mostram valores normais de cálcio, fósforo normais, fosfatase alcalina e paratormônio. Apesar de haver evidências de melhora do quadro algico com a medicação, o grande benefício da medicação é para permitir crescimento do paciente, que não é mais o caso. A CONITEC considerou que as evidências atuais sobre a medicação para adultos são insuficientes para garantir o seu uso.

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:

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 27/05/2022]

Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, Weber T, Pitukcheewanont P, Cheong HI, Jan de Beur S, Imanishi Y, Ito N, Lachmann RH, Tanaka H, Perwad F, Zhang L, Chen CY, Theodore-Oklotka C, Mealiffe M, San Martin J, Carpenter TO; AXLES 1 Investigators. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res.* 2018 Aug;33(8):1383-1393

Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley R, Jan De Beur S, Eastell R, Imanishi Y, Imel EA, Ing S, Ito N, Javaid M, Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann R, Perwad F, Pitukcheewanont P, Ralston SH, Takeuchi Y, Tanaka H,

Weber TJ, Yoo HW, Zhang L, Theodore-Oklotá C, Mealiffe M, San Martín J, Insogna K. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int.* 2019 Sep;105(3):271-284

Scheinman SJ, Carpenter T. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia [in] Uptodate. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia?search=burosumab&source=search\\_result&selectedTitle=2~3&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2695647548](https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia?search=burosumab&source=search_result&selectedTitle=2~3&usage_type=default&display_rank=1#H2695647548) [consultado em 27/05/2022]

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**