



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

NOTA TÉCNICA 93-2020 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: **25ª Vara Cível Federal de São Paulo (TRF 3ª Região)**
- 1.3. Processo nº: **5011409-95.2020.4.03.6100**
- 1.4. Data da Solicitação: **31/07/2020**
- 1.5. Data da Resposta: **06/08/2020**

2. Paciente

- 2.1. Nome: [REDACTED]
- 2.2. Data de Nascimento/Idade: 02/11/1996 – 23 anos
- 2.3. Sexo: feminino
- 2.4. Cidade/UF: São Paulo - SP
- 2.5. Histórico da doença: Diagnóstico de **Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH)** (CID E83.3) aos 02 (dois) anos de idade. Atualmente, apresenta quadros de dores intensas em membros inferiores, joelhos, pés, coluna, além de fraqueza muscular.

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

1. O medicamento solicitado (Burosumabe) é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor? Há quanto tempo ele foi incorporado à terapêutica da doença da autora?

O burosumabe foi aprovado para tal uso pelo *European Medicine Agency* (EMA) em fevereiro de 2018, pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em abril de 2018, e no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

março de 2019. Nas três agências, a indicação aprovada foi para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (*X-linked hypophosphatemia*, XLH) em indivíduos adultos e pediátricos a partir de um ano de idade.

2. O medicamento solicitado (Burosumabe) é substituível por outro ou outros fármacos fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

O tratamento habitual, fornecido pelo SUS, consiste de sais de fosfato associados a calcitriol. Não existem ainda estudos suficientes para afirmar que o burosumabe é superior à terapia convencional em adultos. Em crianças com doença moderada a grave, parece haver superioridade da medicação.

3. 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 fármaco pretendido?

O tratamento de pacientes adultos visa principalmente a diminuição das dores e da rigidez articular associada à doença. Não há correção da osteomalácia associada. Apesar da melhora na taxa de cicatrização de fraturas, não há evidências de que previna fraturas. Além disso, o burosumabe está associado a um alto custo, com benefícios ainda incertos. Uma indicação possível para o tratamento (tanto o convencional quanto o burosumabe) é no período de seis meses que precedem cirurgias ortopédicas, pois diminuem o tempo de cicatrização.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento - Crysvita**

4.2. Princípio Ativo: **burosumabe**

4.3. Registro na ANVISA: o produto foi registrado em conformidade com a RDC nº 55/2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos, e seguiu o procedimento da RDC nº 205/2017 para o registro novos medicamentos para doenças raras.

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Não há alternativa terapêutica ao burosumabe. O tratamento convencional prevê o uso de suplementação com metabólitos orais de fosfato e vitamina D (calcitriol)



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

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

4.7. Custo da tecnologia: Ainda não possui preço divulgado na lista de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Ao consultar o Banco de Preços em Saúde (BPS) em 25/08/2019, não foram identificados valores de compras públicas para o burosumabe. Estima-se que o custo aproximado de cada frasco de 10mg/mL seja de R\$55.000,00, com custo anual do tratamento seja de R\$450.000,00 a R\$500.000,00 – de acordo com notícias sobre processos judiciais

4.7.1. Denominação genérica: **burosumabe**

4.7.2. Laboratório: Uno Healthcare

4.7.3. Marca comercial: Crysvita

4.7.4. Apresentação: injeção subcutânea

4.8. Tratamento mensal:

4.8.1: Dose recomendada: 52mg SC em dose única a cada 30 dias

4.9. Fonte do custo da tecnologia:

[Unifesp-diadema, N. \(2019\). Indicação : Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao Cromossomo X.](#)

4.10. Recomendações da CONITEC: Não existem recomendações.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia/Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) é uma condição rara, uma doença genética dominante ligada ao cromossomo X causada por mutações no gene regulador do fosfato (PHEX), gerando erros na detecção de fosfato e aumento dos níveis de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23). O diagnóstico é baseado na avaliação conjunta de fatores clínicos, radiológicos e bioquímicos e tem como principais sintomas o raquitismo, as deformidades nos membros inferiores, a dor, a baixa mineralização dos dentes e a baixa estatura



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

desproporcional em crianças, a osteomalácia e as entesopatias. Apresenta ampla variedade de manifestações clínicas e diferentes perfis de gravidade.

O tratamento convencional consiste em reposição de fosfato e calcitriol, tratamento disponível pelo SUS.

A medicação solicitada, Burosumabe, é um anticorpo monoclonal que inibe a atividade do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), com intuito de aumentar a reabsorção de fosfato do rim e, por meio da produção de vitamina D, melhorar a absorção intestinal de cálcio e fosfato; pois a hipofosfatemia contribuem para dores ósseas e articulares, falha na cicatrização de fraturas e outros sintomas como fraqueza muscular.

Burosumabe foi aprovado pelos FDA e EMA em 2018, e pela ANVISA em 2019. Nas três agências, a indicação aprovada foi para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (X-linked hypophosphatemia, XLH) em indivíduos adultos e pediátricos a partir de um ano de idade.

Até o momento não existem relatórios da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) avaliando o uso do burosumabe ou protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) deste mesmo órgão norteando o processo de cuidado do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE – agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido) avaliou o medicamento em 2018, recomendando o uso em crianças a partir de um ano e jovens com ossos em crescimento. O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o tratamento em pacientes pediátricos com pelo menos um ano de idade e nos quais o fechamento epifisário ainda não ocorreu e não recomenda uso em adultos.

Uma diretriz da *Nature Nephrology* recomenda considerar o uso Burosumabe para adultos com dor persistente, osteomalácia que limita atividades, pseudofraturas e resposta insuficiente com terapia convencional.

Apenas um estudo fase 3 avaliou o uso da medicação em pacientes adultos, e apresentou melhora nos níveis de fosfato e maior cicatrização de fraturas, porém sem mudança significativa na dor. Este estudo apresentou viés de ser comparado ao placebo e não a terapia convencional.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

Burosumabe é uma medicação nova, ainda sem estudos de longo prazo, ainda sem parecer CONITEC, com parecer NATS UNIFESP-D (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp, Campus Diadema) como benefício incerto para recomendar o uso. Para adultos, como indicado pela *Nature Nephrology*, pode ser tentado uso em pacientes refratários a terapia convencional e que persistem com dor e necessidade de procedimentos ortopédicos. Não há recomendações sobre o tempo de uso, em caso de uso da medicação é viável reavaliação da indicação e benefício após início da terapia.

O burosumabe é considerado bem tolerado. Em adultos apresentou hiperfosfatemia com melhora após redução da dose. Pacientes devem ser monitorizados pelo risco de nefrocalcinose.

Em crianças e adolescentes com doença moderada ou grave, parece haver superioridade da droga (burosumabe) sobre o tratamento convencional (fosfato e calcitriol). Já para adultos, onde não há mais crescimento, **os benefícios são incertos**. Há aparentemente vantagem no uso da medicação em período que precede cirurgias ortopédicas (a cicatrização é melhor nos pacientes que usam a droga em questão).

5.3. Conclusão Justificada:

Não há estudos que mostrem vantagem do burosumabe em adultos por isso **não se recomenda o uso da medicação**.

5.4. Referências bibliográficas:

Gohil A, Imel EA. FGF23 and Associated Disorders of Phosphate Wasting. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2019 Sep;17(1):17-34.

Lecoq AL, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism*. 2020 Feb;103S:154049.

Insogna, K. L., Briot, K., Imel, E. A., Kamenický, P., Ruppe, M. D., Portale, A. A., Carpenter, T. O. (2018). 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. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(8), 1383–1393.

Unifesp-diadema, N. (2019). *Indicação : Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao Cromossomo X*.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

Schindeler, A., Biggin, A., & Munns, C. F. (2020). Clinical Evidence for the Benefits of Burosumab Therapy for X-Linked Hypophosphatemia (XLH) and Other Conditions in Adults and Children. *Frontiers in Endocrinology*, 11(May),

<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00338>

Haffner, D., Emma, F., Eastwood, D. M., Duplan, M. B., Bacchetta, J., Schnabel, D., Linglart, A. (2019). Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nature Reviews Nephrology*, 15(7), 435–455. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>

De Beur S, Carpenter T, Briot K, et al. 2018 AACE ANNUAL SCIENTIFIC CLINICAL CONGRESS ABSTRACTS: A phase 3 randomized, placebo-controlled study investigating burosumab for adult x-linked hypophosphatemia (XLH). In: *Endocrine Practice*. 2018, pp. 1–325.

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

Equipe NAT-Jus/SP