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 235/2020 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

1.1. Solicitante: **TRF-3**

1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo

1.3. Processo nº: 5015313-60.2019.4.03.6100

1.4. Data da Solicitação: **16/11/2020**

1.5. Data da Resposta:**19/11/2020**

2. Paciente

2.1. Nome: [redacted]

2.2. Data de Nascimento/Idade: 06/02/2013 – 7 anos

2.3. Sexo: masculino

2.4. Cidade/UF: São Paulo - SP

2.5. Histórico da doença: paciente é portador de portador de **Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X** (CID-10 E83.3)

Solicita **Burosumabe**

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

4. Descrição da Tecnologia

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

4.2. Princípio Ativo: **burosumabe**

4.3. Registro na ANVISA: 192710002

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)**

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: 2 frascos de 20mg e 2 frascos de 30 mg 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: O tema foi discutido durante a 91ª reunião ordinária da Comissão, realizada nos dias 7 e 8 de outubro de 2020 que considerou os **estudos sobre a eficácia do burosumabe não suficentes**. Além disso, considerou **elevado o impacto orçamentário diante das incertezas quanto aos benefícios do medicamento.**

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, doença genética dominante ligado 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 raquitismo, as deformidades nos membros inferiores, a dor, a baixa mineralização dos dentes e a baixa estatura desproporcional em crianças, osteomalácia, entesopatias. Apresenta ampla variedade de manifestações e perfil de gravidade. HLX é uma condição ao longo da vida que pode exigir tratamento e monitoramento contínuos. Algumas pessoas com HLX podem ter apenas baixa estatura e boa saúde, outras podem desenvolver morbidades significativas associadas à HLX à medida que envelhecem. Os maiores achados clínicos na XLH são hipofosfatemia, retardo no crescimento, raquitismo e/ou osteomalácia. Anormalidades esqueléticas, como pernas arqueadas, altura abaixo da média e crescimento irregular do crânio, são sinais precoces de HLX. Os defeitos ósseos são comuns em crianças e podem causar dor além de limitar o funcionamento físico. Quando o crescimento ósseo cessa, as deformidades ósseas tornam-se irreversíveis e podem ser fonte de dor contínua. Outras manifestações da HLX incluem problemas dentários e perda auditiva. O ponto de maior impacto para os pacientes com HLX é a diminuição significativa da qualidade de vida e produtividade. As alterações provocadas pela doença levam à necessidade de várias cirurgias de correção ortopédicas durante a vida, que demandam muito tempo de recuperação e praticamente sem melhoria nas fortes dores crônicas diárias.

O tratamento da HLX 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. O tratamento convencional consiste em reposição de fosfato e calcitriol (tratamento disponível pelo SUS).

Esses tratamentos são em algumas vezes mal sucedidos e estão relacionados a eventos adversos significativos, incluindo hiperparatireoidismo secundário ou terciário e nefrocalcinose. Além disso, esse tratamento estimula a atividade do FGF23, aumentando a perda de fosfato renal, resultando em um efeito rebote, limitando a efetividade do tratamento. O tratamento é previsto para crianças e jovens ainda em fase de crescimento. O objetivo do tratamento em pacientes adultos, após o fechamento da placa de crescimento ósseo, é menos claros do que em crianças.

A medicação solicitada, Borusumabe, 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, osteoartrite e pseudo-fraturas em adultos.

Burosumabe foi aprovado pelo *Food Drug Administration* (FDA) e *European Medicine Agency* (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.

Burosumabe é uma medicação nova, com maioria dos estudos de fase 2 e 3 com certas limitações e risco de viés e não apresentam estudos de longo prazo. A análise conjunta dos estudos mostrou melhora dos pacientes com HLX em uso de burosumabe em relação aos que utilizam o tratamento com fosfato e vitamina D. Especialmente nos estudos em pediatria os benefícios clínicos foram maiores e justamente nessa população em fase de crescimento ósseo. A CONITEC realizou um relatório preliminar não favorável a incorporação da medicação ao SUS no momento, e agora deve ser realizada ainda a consulta pública antes do relatório definitivo. Quanto aos órgãos de saúde internacionais 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, não recomenda uso em adultos.

Uma diretriz da Nature Nephrology recomenda que burosumabe deve ser considerado em crianças com mais de 1 ano de idade e adolescentes em crescimento, nas seguintes situações clínicas: evidência radiográfica de doença óssea evidente; má resposta ou complicações com a terapia padrão; e incapacidade de aderir à terapia padrão.

O burosumabe é considerado bem tolerado. Pacientes devem ser monitorizados para risco de hiperfosfatemia e nefrocalcinose.

5.3. Conclusão Justificada:

O paciente sexo masculino 14 anos, em fase de crescimento ósseo se enquadra ainda no período de potencial benefício do uso da medicação, tem como indicação segundo relatório médico má resposta ao tratamento convencional. Como burosumabe é uma medicação nova e sem estudos de longo prazo, sugere-se reavaliação do benefício e efeitos colaterais no período de 1 ano.

5.4. Referências bibliográficas:

1- Gohil A, Imel EA. FGF23 and Associated Disorders of Phosphate Wasting.Pediatr Endocrinol Rev. 2019 Sep;17(1):17-34. doi:10.17458/per.vol17.2019.gi.fgf23anddisordersphosphate. PMID: 31599133; PMCID:PMC7040960.

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

3- 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. https://doi.org/10.1002/jbmr.3475

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

5- 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), 1–7. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00338

6- 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

7- 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.

8- *CRYSVITA é indicado para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade 2.* CONITEC(2020).

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

Equipe NAT-Jus/SP