



NOTA TÉCNICA NÚMERO 322

Medicamento	x
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Dr. Emilio de Medeiros Viana

Número do processo: 0167267-88.2019.8.06.0001

Data da solicitação de parecer: 12/09/2019

Data do Parecer: 23/09/2019

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1. Tema -----	02
2. Considerações iniciais -----	02
3. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	03
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	05
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	05
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	05
7. Dos tratamentos existentes e daqueles disponibilizados pelo SUS --	07
8. Custo do tratamento -----	08
9. Conclusões (respostas aos quesitos formulados) -----	09
10. Referências -----	11



NOTA TÉCNICA 322/2019

1) Tema

Uso do BUROSUMABE (CRYSVITA®) para o tratamento do Raquitismo Hipofosfatêmico ligado ao X.

2) Considerações iniciais

Trata-se do caso de uma adolescente de 13 anos e cinco meses de idade, portadora de raquitismo hipofosfatêmico familiar, que pleiteia o medicamento Burosumabe (Crysvita®) para o tratamento de sua condição.

O médico assistente atesta que a condição da paciente foi confirmada por teste molecular (DNA – sequenciamento do gene PHEX), constatando-se a presença da mutação do gene regulador de fosfato.

Alega a parte autora que a paciente não vem respondendo de forma satisfatória à terapia disponibilizada pelo sistema público de saúde, a qual é baseada na administração de múltiplas doses de fosfato diárias e uma ou mais doses de vitamina D ativa (Calcitriol), motivo pelo qual seu médico assistente teria indicado a terapia com o medicamento Burosumabe.



3) Considerações teóricas sobre a doença e eficácia do tratamento

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) é uma condição rara, cronicamente debilitante e deformante. É 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). Estima-se que a prevalência dessa condição seja de 1 a cada 20.000 habitantes. 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, a baixa estatura em crianças, bem como hiperparatireoidismo, osteomalácia, entesopatias, osteoartrite e pseudo-fraturas em adultos.

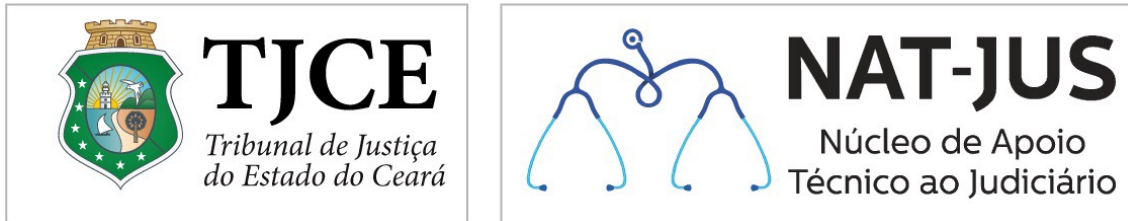
O burosumabe (Crysvita®), por sua vez, é um anticorpo monoclonal que inibe a atividade do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), com intuito de aumentar a reabsorção de fosfato pelos rins e, por meio da produção de vitamina D, também melhorar a absorção intestinal de cálcio e fosfato.

Até o momento não existem relatórios da Conitec avaliando o uso do Burosumabe e, tampouco, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) deste mesmo órgão norteando o processo de cuidado do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X. O único PCDT sobre raquitismo e osteomalácia disponível foi atualizado em 2016.

O Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp, do Campus Diadema, realizou recentemente uma revisão dos diversos estudos que suportariam ou não a prescrição do medicamento Burosumabe, no âmbito do SUS, para esta patologia específica. A este respeito as conclusões da revisão foram:

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

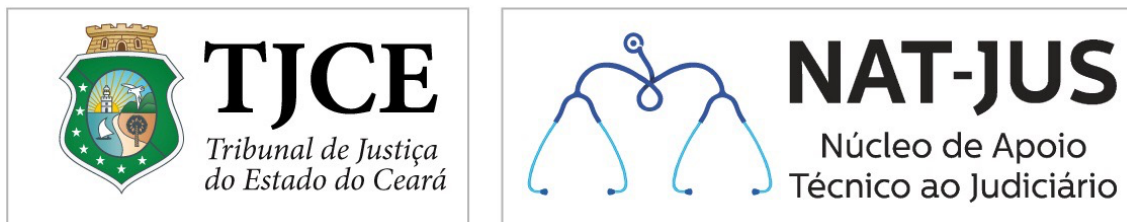
nat.ceara@tjce.jus.br



- I) O burosumabe demonstra potencial de melhora dos níveis séricos de fósforo, da taxa de reabsorção tubular de fosfato e das alterações radiológicas. No entanto, os resultados não são tão expressivos para melhora da mobilidade e da dor e faltam evidências de eficácia no longo prazo.
- II) O perfil das crianças e adultos incluídos nos estudos (casos de gravidade moderada a importante) dificulta a extrapolação dos seus resultados para pacientes do mundo real, podendo superestimar os benefícios do medicamento. Os resultados para desfechos de eficácia provém de apenas três estudos clínicos de fase 3, sendo dois deles direcionados para pacientes pediátricos. ***A paciente em questão, de 13 anos e meio de idade, não se enquadraria neste perfil.***
- III) Todos os estudos apresentaram viés importante, sendo o mais frequente a falta de cegamento. Quatro dos seis estudos não compararam o medicamento a outra alternativa terapêutica (terapia convencional) ou a nenhuma terapia (efeito placebo), o que limita muito a qualidade dos estudos.
- IV) Por fim que “Considerando a importante limitação relacionada a disponibilidade, o risco de viés dos estudos disponíveis e a falta de resultados de longo prazo – essenciais para determinar o benefício clínico do uso desse medicamento para uma doença cujo principal problema é a deformidade óssea e suas consequências (dor e problemas de mobilidade, por exemplo), há grande incerteza sobre os efeitos do burosumabe, tanto em relação a eficácia quanto a segurança. Essa incerteza é grande tanto para pacientes pediátricos, mas principalmente para pacientes adultos. Assim, a evidência disponível até o momento é insuficiente para embasar qualquer conclusão sólida. Deste modo,

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



a recomendação é INCERTA sendo que futuros estudos podem mudar qualquer conclusão dos estudos atuais.”

4) Sobre o registro pela ANVISA

- Nome Comercial: Crysvida
- Laboratório: UNO HEALTHCARE COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA.
- Princípio Ativo: BUROSUMABE
- Registro na ANVISA: 192710002
- Validade do Registro: 03/2024
- Classe Terapêutica: Outros medicamentos afetando a estrutura e a mineralização óssea.

- Indicação conforme Anvisa: Tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (X-linked hypophosphatemia, XLH) em indivíduos adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade.

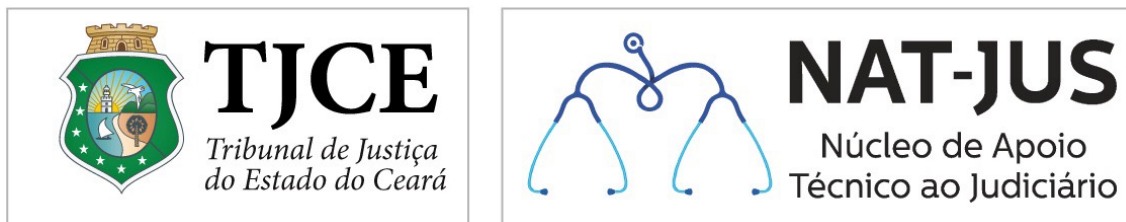
- Mais informações: O produto foi registrado em conformidade com a RDC nº 55/2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos, e seguiu o procedimento da RDC nº 205/2017 para o registro novos medicamentos para doenças raras.

- Detalhes do produto:

Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica
Crysvida 10 mg sol inj 1mL	1927100020016	Solução injetável
Crysvida 20 mg sol inj 1mL	1927100020024	Solução injetável
Crysvida 30 mg sol inj 1mL.	1927100020032	Solução injetável

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



5) Sobre a incorporação pela CONITEC.

Em pesquisa recente realizada no site da CONITEC não consta a análise da efetividade da tecnologia do medicamento Crysvita, como também, não existem relatórios submetidos à Consulta Pública. Portanto, a tecnologia sob demanda não foi submetida a decisão de incorporação ou não pelo SUS.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou de órgão público.

O Ministério da Saúde publicou através da Portaria N° 451, de 29 de abril de 2016, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento de Raquitismo e Osteomalácia.

O PCDT classificou o raquitismo em dois subtipos: o hipocalcêmico e o hipofosfatêmico, os quais possuem etiopatogenia e características clínicas e laboratoriais distintas. Ambos, entretanto, cursariam com hipofosfatemia. Destes, o raquitismo hipofosfatêmico seria normalmente causado pela perda renal de fosfato.

As causas de raquitismo também podem ser divididas em carenciais, como por exemplo, ingestão inadequada de vitamina D, cálcio ou fósforo, defeito genético no receptor de vitamina D e resistência à ação da vitamina D (decorrentes de perda renal de fosfato). Existem outras causas raras de raquitismo secundárias a tumores, doenças que provocam má absorção intestinal, uso de alguns medicamentos, como diuréticos de alça, glicocorticoides, anticonvulsivantes e produtos à base de alumínio. Nos casos hereditários, diversas doenças já foram descritas como responsáveis pelo raquitismo hipofosfatêmico, podendo cursar com aumento da atividade do fator de crescimento do fibroblasto 23 (raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante e raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo) ou com defeitos nos canais de reabsorção de fósforo



dependente de sódio (raquitismo hipofosfatêmico com hipercalemiúria hereditário). Destas, a mais comum é o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X.

Segundo o PCDT de Raquitismo e Osteomalácia, o tratamento de pacientes com raquitismos hipofosfatêmicos é fundamentado em série de casos e em entendimento fisiopatológico. Os pacientes recebem tratamento com suplementação de fósforo e calcitriol, exceto em casos de raquitismo hipofosfatêmico com hipercalemiúria hereditária nos quais se recomenda não usar o calcitriol, pois estes pacientes apresentariam nível elevado de 1,25-dihidroxitamina D. Por se tratar de um produto biológico novo, o medicamento Crysvida 10 mg sol. Inj. 1mL (BUROSUMABE), não consta da lista dos fármacos do PCDT para tratamento do raquitismo.

7) Dos tratamentos existentes e daqueles disponibilizados pelo SUS

- Calcitriol: **medicamento disponibilizado no SUS na apresentação de cápsula de 0,25mcg**. Nos casos de raquitismo hipofosfatêmico secundário à perda tubular de fósforo, a dose recomendada de calcitriol é de 0,03 a 0,07mcg/kg/dia, em uma ou duas doses.

- Preparações de Fósforo: **medicamento NÃO disponibilizado pelo SUS**. Inexistem preparações comerciais de fósforo no Brasil, sendo que a administração deste elemento é feita com o uso de soluções fosfatadas 15mg de fósforo elementar/ml. A dose recomendada de fósforo é de 30 a 60mg/kg/dia em 4 a 6 tomadas dia.

- Crysvida 10 mg sol inj 1mL (BUROSUMABE): **medicamento NÃO disponibilizado pelo SUS**. Produto biológico novo. Administrado por injeção por via subcutânea. A dose recomendada no início do tratamento é de 0,4 mg por kg de peso corporal e, em seguida, 0,8 mg/kg a cada duas semanas para continuar o tratamento. A dose é ajustada consoante os níveis de fosfato no sangue do doente. A dose máxima é de 90 mg de duas em duas semanas.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



8) Custo do tratamento

Realizada busca na base de dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, não apresentou resultados de valores do medicamento Crysvida 20 mg sol inj 1mL (BUROSUMABE). No Brasil, não consta orçamento ou qualquer documento que comprove o valor atribuído ao medicamento Crysvida 10 mg sol. Inj. 1mL. Seguem abaixo informações com os valores da Empresa UNO HEALTHCARE INC.:

TABELA DE PREÇOS						
MEDICAMENTO	Quant.	Valor unit. (\$)	Total US\$	Total R\$	Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
					R\$	R\$
Crysvida 10 mg sol inj 1mL (BUROSUMABE).	72	3.400,00	244.800,00	1.020.497,76	85.041,46	1.020.497,76

[#]Cálculo baseado em posologia: 3 frascos há cada 15 dias

[#]Taxa Cambial do dia 22.09.19 = 4,1687

[§]O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base nos valores estimados Empresa UNO HEALTHCARE INC.:

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



9) Conclusões (respostas aos quesitos formulados)

9.1) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

Resposta: À luz das evidências científicas atuais a eficácia e a segurança do tratamento proposto ainda é incerta (vide item 4 deste parecer).

9.2) Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: O SUS disponibiliza outras opções, contudo, nenhuma delas produz os mesmos efeitos do fármaco prescrito.

9.3) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Resposta: A relação custo/benefício do medicamento é desfavorável pois a eficácia e segurança do tratamento proposto ainda é incerta (vide item 4 deste parecer) e seu preço é bastante elevado.

9.4) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Resposta: Sim, o fármaco prescrito tem registro na ANVISA. Contudo, não é disponibilizado pelo SUS. Ver detalhes adicionais no item 5.



9.5) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo disponibilizado pelo sistema público?

Resposta: Sim. Verificar tratamento disponibilizados pelo SUS no item 7 desta NT.

9.6) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Resposta: A resposta é desconhecida uma vez que os desenhos dos estudos clínicos realizados raramente compararam os efeitos do Borusumabe à terapia disponibilizada pelo SUS. Todos os estudos apresentaram viés importante, sendo o mais frequente a falta de cegamento. ***Quatro dos seis estudos não compararam o medicamento a outra alternativa terapêutica (terapia convencional) ou nenhuma terapia (placebo), o que limita muito a qualidade dos estudos.***

9.7) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Resposta: Com base nas evidências científicas atuais não é possível se afirmar que o fármaco prescrito e requerido judicialmente seja imprescindível ao tratamento da enfermidade que acomete a parte autora. À luz das evidências científicas atuais – passíveis de modificação ao longo do tempo - a eficácia e segurança do tratamento proposto ainda é incerta (vide item 4 deste parecer).



9) Referências

- 9.1) Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED Secretaria Executiva. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Tabela atualizada em 21.09.2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_20190902.pdf/7cfd6bd6-3a28-4d2b-83f5-6abbea870270>.
- 9.2) Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. Tecnologias demandadas, atualizada em 21/09/2019. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#B>>.
- 9.3) Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Rename/Rename_2018_Novembro.pdf>. Acesso em: 21.09.2019.
- 9.4) BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Informações Técnicas, CRYSVITA (BUROSUMABE): NOVO REGISTRO. Tabela atualizada em 21/09/2019. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351402618201899/?nomeProduto=crysvita>>. Acesso em: 21.09.2019.
- 9.5) BANCO CENTRAL DO BRASIL. Estabilidade Financeira. Fechamento do dólar. Tabela atualizada em 22/09/2019. Disponível em: <<https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/fechamentodolar>>.
- 9.6) EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/crysvita-epar-summary-public_pt.pdf> Acesso em 21.09.19.



9.7) Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 451, de 29 de abril de 2016. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia Brasília. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/10/pcdt-raqitismo-e-osteomalacia--pt451---29-04-2016--.pdf>>. Acesso em 21.09.19.

9.8) Cabral de Menezes Filho H, Correa PHS. Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X. In: Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Disponível em: < https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/raqitismo-hipofosfatemico-ligado-ao-x.pdf>. Acesso em 21.09.19.

9.9) Parecer Técnico Científico do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp, Campus Diadema.

“Burosumabe no tratamento do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X.”
São Paulo, agosto de 2019. Disponibilizado no site e-NATJUS.