



NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 460

Solicitante: Juiz da 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0241088-91.2020.8.06.0001

Data: 04/09/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	3
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	5
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	6
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	7
7. Conclusões	7
8. Respostas aos questionamentos	7
9. Referências	9



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Uso do borosumabe (Crysvita) para o tratamento do Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X.

2) Considerações teóricas

Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura), baseadas nas NT's 322 do mesmo NAT.

O raquitismo e a osteomalácia são doenças caracterizadas pelo defeito de mineralização do osso. A osteomalácia ocorre por defeito na mineralização da matriz óssea, se apresenta na vida adulta e é uma das causas de baixa densidade mineral óssea; raquitismo é o defeito de mineralização das cartilagens de crescimento na criança e se apresenta com retardo no crescimento e deformidades esqueléticas.

O defeito na mineralização óssea que caracteriza a patogênese dessas duas doenças pode ocorrer por várias razões:

alteração na produção do osteoide; falta dos substratos (cálcio ou fósforo); carência nutricional; deficiência ou incapacidade de absorver, metabolizar ou utilizar a vitamina D; tubulopatia perdedora de fósforo; deficiência da enzima fosfatase alcalina (hipofosfatasia); alteração no pH do osso (nas acidoses metabólicas); ou presença de substâncias inibidoras da mineralização (como bisfosfonados, alumínio e flúor).

A deficiência de vitamina D é uma das principais causas tanto de raquitismo como de osteomalácia. Essa vitamina normalmente é sintetizada na pele humana exposta a raios ultravioleta B (UVB) e é transformada no fígado em 25-hidroxivitamina D, que é a forma mais abundante da vitamina e é medida como seu marcador de suficiência. No rim, sob controle mais estrito, é sintetizada a forma mais ativa dessa vitamina, a 1,25-dihidroxivitamina D. Uma das principais causas de raquitismo é a hipofosfatemia, que pode ocorrer por perda tubular de fosfato secundária ao excesso de hormônio da paratireoide (PTH) ou não. Essa alteração pode ocorrer como parte da



síndrome de Fanconi, na qual há defeito tubular proximal, tendo o mieloma múltiplo como causa mais comum em adultos. Outra causa são as tubulopatias perdedoras de fósforo primárias, que podem ser herdadas ou adquiridas.

O raquitismo pode ser classificado em hipocalcêmico ou hipofosfatêmico. Esses dois subtipos apresentam etiopatogenia e características clínicas e laboratoriais diferentes. No entanto, em ambos há hipofosfatemia. As causas mais comuns de raquitismo hipocalcêmico são a deficiência de vitamina D ou resistência à sua ação, enquanto o raquitismo hipofosfatêmico é mais comumente causado por perda renal de fosfato. As causas de raquitismo também podem ser divididas em carenciais (que compreendem a exposição solar inadequada ou a ingestão inadequada de vitamina D, cálcio ou fósforo), dependentes de vitamina D (sendo o tipo I secundário a um defeito genético que diminui a hidroxilação renal da vitamina D e o tipo II secundário a um defeito genético no receptor de vitamina D) e resistentes à vitamina D (decorrentes de perda renal de fosfato).

Outras causas mais raras de raquitismo são secundárias a tumores e doenças que cursam com má-absorção intestinal. O uso de alguns medicamentos também pode causar raquitismo, como diuréticos de alça, glicocorticoides, anticonvulsivantes e produtos à base de alumínio. Nos casos hereditários, diversas doenças já foram descritas como causadoras do raquitismo hipofosfatêmico, podendo cursar com um 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 hipercalcúria hereditário). Dessas, a mais comum é o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

Burosumabe (Crysvita, Kyowa Kirin) 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 do rim e, por meio da produção de vitamina D, melhore a absorção intestinal de cálcio e fosfato. O Burosumabe ainda não tem bula disponível no Brasil com descrição de indicação para uso.



Burosumabe é administrado por injeção subcutânea uma vez a cada 2 semanas. A dose inicial recomendada é de 0,4 mg / kg, a dose de manutenção normal é de 0,8 mg / kg e a dose máxima é de 2 mg / kg até 90 mg. As doses devem ser arredondadas para os 10 mg mais próximos. O tratamento pode começar em crianças com 1 ano de idade e pode continuar até que os ossos parem de crescer.

As reações adversas listadas como muito comuns (ou seja, ocorrendo em 1 em cada 10 pessoas ou mais) no resumo das características do medicamento para burosumabe incluem: reações no local da injeção, dor de cabeça, dor nas extremidades, diminuição da vitamina D, erupção cutânea, dor de dente, abscessos dentais, mialgia e tonturas.

As principais evidências clínicas analisadas vieram de 4 estudos:

Um estudo multicêntrico em andamento de braço único incluindo 13 crianças de 1 a 4 anos com XLH;

Um estudo multicêntrico aberto de determinação de dose em andamento incluindo 52 crianças de 5 a 12 anos com XLH, no qual foram randomizadas para receber burosumabe mensal ou quinzenalmente (26 pessoas tomaram burosumabe duas vezes por semana);

Um ensaio clínico multicêntrico aberto, controlado e randomizado, incluindo 61 crianças de 1 a 12 anos, comparando a eficácia e segurança do burosumabe com a terapia convencional, publicado em 2019;

Um estudo retrospectivo de história natural em pessoas de 5 a 12 anos que fizeram tratamento com terapia convencional.

Os principais resultados de eficácia clínica apresentados para defeitos ósseos foram:

Crianças de 1 a 4 anos: o tratamento com burosumabe resultou em uma melhora na RSS e RGI-C (escores de gravidade da doença). RSS total melhorou 59% desde o início (2,92) até a semana 40 (1,19) com burosumabe.

Crianças de 5 a 12 anos: houve uma melhora de 58% na pontuação total da RSS desde o início (1,92) até a semana 64 (0,81) em pacientes que receberam burosumabe. Essas descobertas foram apoiadas por melhorias no RGI-C.

Crianças de 1 a 12 anos: na semana 40, houve uma melhora maior nos escores globais do RGI-C em pacientes que receberam burosumabe (1,92) em



comparação com aqueles que receberam terapia convencional (0,77). Essas descobertas foram apoiadas por melhorias no RSS.

Os resultados das comparações mostraram consistentemente que o burosumabe melhorou os defeitos ósseos (medidos por RSS e RGI-C) mais do que a terapia convencional. Também foram considerados dados sobre crescimento (mudança na altura e velocidade em pé), mobilidade (distância do teste de caminhada de 6 minutos), fadiga, função física, mobilidade e dor e observado que havia uma tendência de melhora em todas essas medidas de desfecho e que as melhorias eram maiores para as pessoas que usaram burosumabe em comparação com a terapia convencional. Ainda, enquanto as pessoas estão em tratamento, o burosumabe provavelmente melhora os sintomas da XLH além dos defeitos ósseos. As evidências sugerem, mas não atestam, que o burosumabe é mais eficaz clinicamente do que a terapia convencional. Os estudos analisados têm limitações de significância das evidências clínicas.

Em 2019, o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado de fase 3 de burosumabe em crianças com hipofosfatemia ligada ao X foi publicado, apresentando resultados em que todos os desfechos de longo prazo comparados se encontravam dentro das margens de erro aleatório.

4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material (parecer farmacêutico)

Nome Comercial: Crysvida

Laboratório: UNO HEALTHCARE COMÉRCIO DE MEDICAMENTOS LTDA.

Princípio Ativo: BUROSUMABE

RegistranoANVISA: 192710002

Validadedo Registro: 03/2024

Classe Terapêutica: Outros medicamentos afetando a estrutura e a mineralização óssea.

-Indicação: 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.

Realizada busca na base de dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, não apresentou resultados de valores do medicamento Crysvita 20 mg sol inj 1mL (BUROSUMABE). No Brasil, não consta orçamento ou qualquer documento que comprove o valor atribuído ao medicamento Crysvita 10 mg sol. Inj. 1mL.

Seguem abaixo informações com os valores da Empresa UNO HEALTHCARE INC.:

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)					
	Quantidade	Valor unitário (\$)	Total US\$	Total R\$	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
Crysvita 10 mg sol inj 1mL (BUROSUMABE).	48	3.400,00	163.200,00	868.224,00	72.352,00	868.224,00
<p>#Cálculo baseado em posologia: 2 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.:</p>						

5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS (parecer farmacêutico):

O medicamento não é fornecido pelo SUS.



6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

Não foi encontrada manifestação ou recomendação da CONITEC em relação à Burosumabe para tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade. Em 26/6/2020 foi protocolada na CONITEC pedido para esta avaliação pela Ultragenyx Brasil Farmaceutica Ltda). Até o momento, não há previsão de incorporação desta tecnologia pela CONITEC.

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.

7) Conclusões

As evidências dos ensaios clínicos aparentam que o burosumabe oferece benefícios clínicos de curto prazo em crianças com idades entre 1 e 12 anos, porém existem incertezas na evidência clínica (em especial nas consequências a longo prazo da doença óssea progressiva e sintomas metabólicos contínuos da XLH, que não seriam afetados pelo burosumabe). Em 2019, o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado de fase 3 de burosumabe em crianças com hipofosfatemia ligada ao X foi publicado, apresentando resultados em que todos os desfechos de longo prazo comparados se encontravam dentro das margens de erro aleatório, continuando a incerteza .

8) Respostas aos Questionamentos

a) Há evidências científicas de eficácia e custo-efetividade do fármaco apontado para o caso em exame?

Resposta: Não.



b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza efeitos similares do fármaco prescrito?*

Resposta: Não.

c) *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 do tratamento proposto ainda é incerta e seu preço é bastante elevado.

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

Resposta: Sim possui registro na ANVISA. Não é disponibilizado pelo SUS.

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

Resposta: Sim.

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

Resposta: Não.

g) *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 e à preservação ou restauração de sua saúde em detrimento a outros disponibilizados, se for o caso?*

Resposta: Não.

9) Referências

1. Nota técnica (nº 2706/2018 CGJUD/SE/GAB/MS), o Ministério da Saúde. Disponível em:
https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_a_cesso_externo=26156&id_documento=4986148&infra_hash=af4219d779c00c55e656f999b5870b12



2. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högler W, Linglart A, Padidela R, Van't Hoff W, Mao M, Chen CY, Skrinar A, Kakkis E, San Martin J, Portale AA. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):1987-1998. doi: 10.1056/NEJMoa1714641.
3. IMEL, Erik A. et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet, v. 393, n. 10189, p. 2416-2427, 2019.
4. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED Secretaria Executiva.
5. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). 08.09.2020
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec.
7. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Acesso em: 08.09.2020.
8. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Informações. Técnicas, CRYSVITA (BUROSUMABE): NOVO REGISTRO.