

Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

Projeto PROADI-SUS – Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Fernanda d' Athayde Rodrigues – consultora externa

Ana Flávia Barros da Silva Lima - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Luciane Nascimento Cruz - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Mirian Cohen - Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCITIE

Revisão

Nayara Castelano Brito – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Lista de Figuras:

Figura 1. Fluxograma de seleção de evidências:.....	20
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos Estudos com utilização da ferramenta RoB 2 da Cochrane, apresentado como porcentagens.	28
Figura 3. Estrutura geral do modelo de custo-efetividade para HLX.....	33
Figura 4. Gráfico de dispersão de custos incrementais versus QALYs incrementais - pediatria	35
Figura 5. Gráfico de dispersão de custos incrementais versus QALYs incrementais – adultos	36

Lista de Quadros:

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	15
Quadro 2.: Procedimentos e custos associados ao monitoramento de pessoas com HLX	31
Quadro 3. Dispositivos e procedimentos utilizados para apoio à mobilidade	31
Quadro 4. Procedimentos cirúrgicos frequentes em pacientes com HLX	32
Quadro 5. Medicamentos utilizados para o tratamento da dor.....	32
Quadro 6. Resultados da Análise de Custo-Efetividade determinística em pediatria	34
Quadro 7. Resultados da Análise de Custo-Efetividade determinística em pacientes adultos	36
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	37
Quadro 9. Estimativa da população brasileira com HLX.....	39
Quadro 10. Impacto Orçamentário da inclusão do Burosumabe cenário- base:	40
Quadro 11. Impacto Orçamentário da inclusão do Burosumabe cenário alternativo 1:	40
Quadro 12. Impacto Orçamentário da inclusão do Burosumabe cenário alternativo 1:	41

Lista de Tabelas:

Tabela 2. Custo do burosumabe por apresentação de acordo com dados do demandante	17
Tabela 3. Gastos estimados com a aplicação de burosumabe por paciente e idade	18
Tabela 4. Elementos da pergunta PICOT elaborada pelo demandante.....	18
Tabela 5. Estudos incluídos na revisão da literatura – pacientes pediátricos	21
Tabela 6. Estudos incluídos na revisão da literatura – pacientes adultos	23

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	11
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	11
	4.2 Apresentação Clínica	12
	4.3 Diagnóstico	13
	4.4 Tratamento.....	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
	5.1 Preços proposto para incorporação	17
	5.2 Custo do tratamento	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	29
	Avaliação econômica	29
	Impacto orçamentário.....	39
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	43
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	44
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	46
12.	REFERÊNCIAS	47

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do burosumabe para tratamento de pacientes com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X demandada pela Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda. Foi realizada a análise crítica por parceiro externo da Secretaria-Executiva da Conitec com relação aos estudos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: burosumabe (CRYSVITA®)

Indicação: Pacientes pediátricos a partir de um ano de idade e adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX), que receberam ou não tratamento convencional prévio com fosfato e vitamina D.

Demandante: Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.

Contexto: A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) é considerada uma doença ultrarrara, cronicamente debilitante e deformante. É uma doença causada por mutações no gene regulador do fosfato com homologia às endopeptidases do cromossomo X (PHEX), que leva a perda de função do mesmo, gerando erros na detecção de fosfato e aumento dos níveis de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23). Os maiores achados clínicos na XLH são hipofosfatemia, retardo no crescimento, raquitismo e/ou osteomalácia. Anormalidades esqueléticas são sinais precoces de HLX. Fraturas, perdas auditivas, problemas dentários e osteomalácia podem aparecer além da perda de qualidade de vida associada. O tratamento convencional é realizado com administração de fosfato e vitamina D. Esta não é uma terapia com alvo no mecanismo fisiopatológico da doença, resumindo-se à tentativa de minorar a hipofosfatemia e o excesso de hormônio da paratireoide. A reposição oral de fosfato e vitamina D são insuficientes para atender aos objetivos do tratamento, não logrando alterar a densidade mineral óssea da coluna e quadril em adultos e estão associados a efeitos adversos importantes. 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 é um anticorpo monoclonal, sendo o primeiro medicamento desenvolvido para inibir a FGF23 e com isso aumentar a reabsorção de fosfato do rim, para que pela produção de vitamina D, melhore a absorção intestinal de cálcio e fosfato reduzindo os danos causados pela HLX. Agências internacionais aprovaram seu uso inicialmente nas populações pediátricas, em que o benefício clínico na melhora da HLX está mais estabelecido. Alguns países ampliaram o uso para a população adulta.

Pergunta: O uso de burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento com fosfato e vitamina D ou placebo?

Evidências científicas: Em revisão sistemática da literatura, o demandante selecionou seis estudos clínicos que avaliaram o uso do burosumabe no tratamento da HLX. Três destes foram realizados em pacientes pediátricos e três em pacientes adultos. Há algumas limitações inerentes aos estudos de fase 2 e 3 selecionados. Os resultados apresentados demonstram benefícios clínicos especialmente na melhora do raquitismo em crianças, da mobilidade e crescimento com tratamento com burosumabe em relação ao tratamento com fosfato e vitamina D. O estudo de Imel, et al., 2019 mostrou melhora do *Score Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C) – global – diferença média dos mínimos quadrados em 40 semanas: 1,1 (IC95% 0,8 – 1,5; p <0,0001) favorecendo o tratamento com burosumabe. O estudo de Carpenter et al.,

2018, avaliou o mesmo escore em 40 semanas e obteve os seguintes resultados de acordo com a posologia: burosumabe, duas vezes por mês ($+1,66 \pm 0,09$); burosumabe, uma vez por mês ($+1,47 \pm 0,14$); burosumabe, todos os pacientes ($+1,56 \pm 0,08$). Ao avaliar a gravidade do raquitismo pelo escore *Thatcher*, a diferença média dos mínimos quadrados em 40 semanas de acordo com a posologia foi: burosumabe, duas vezes por mês: $-1,06 \pm 0,11$; $p < 0,0001$; burosumabe, uma vez por mês: $-0,73 \pm 0,10$; $p < 0,0001$; burosumabe, todos os pacientes: $-0,89 \pm 0,07$. Em adultos também houve benefícios com o uso do medicamento, porém menos consistentes que na população pediátrica. Insogna et al., 2018, avaliaram a cura completa de fraturas ativas ou pseudofraturas em 24 semanas. Os seguintes resultados foram observados: burosumabe (43,1%) versus placebo (7,7%); *Odds ratio* OR 16,8 (IC95% não reportado); $p < 0,0001$. Os estudos em adultos foram comparados com placebo, logo os resultados favoráveis ao burosumabe foram esperados. Em relação à segurança, tanto na população pediátrica quanto adulta, o burosumabe não acarretou nenhum evento adverso grave nos estudos realizados.

Avaliação econômica: O demandante realizou uma análise de custo-efetividade. O modelo foi construído em uma planilha MS Excel com base em uma estrutura de *Markov* com horizonte temporal de toda a vida. Dois modelos de custo-efetividade foram apresentados, um considerando a população pediátrica (idades de 1 a 17 anos) e outro a população adulta (idade ≥ 18 anos). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do burosumabe em relação ao uso de fosfato e vitamina D em pediatria foi de R\$ 2.401.312,64/QALY e para a população adulta de R\$ 2.534.873,52 /QALY. Nas análises de sensibilidade univariada para ambas as populações o modelo se mostrou sensível ao custo do burosumabe e idade de início do tratamento. O modelo possui limitações, entre elas a ausência de dados de incidência da HLX na população brasileira e os dados disponíveis no DATASUS relacionados a procedimentos e tratamentos provavelmente estão subestimados em relação a doença. Por tratar-se de doença rara, a falta de registro de dados e suas implicações podem impactar no modelo e suas análises de sensibilidade.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) realizada pelo demandante previu população de pacientes elegíveis para o tratamento com burosumabe baseada em referências internacionais pela ausência de dados registrados no Brasil. Foi adotado um horizonte de 5 anos. O demandante apresentou um cenário base com incorporação de burosumabe para 100% dos pacientes. No cenário –base os impactos orçamentários em cinco anos foram: R\$ 197.249.738,34 para a população pediátrica e R\$ 224.968.284,47 para a população adulta. Um outro cenário considerando que 50% seriam diagnosticados e tratados com burosumabe ou fosfato e vitamina D em 5 anos foi apresentado: R\$ 98.624.869,17 para a população pediátrica e R\$ 67.490.485,34 para a população adulta. O cenário 3 considerou a introdução gradual do burosumabe em 20%, 40%, 50% e 75%, chegando a 100% no quinto ano, assim o impacto em 5 anos foi de: R\$ 65.209.976,69 para a população pediátrica R\$ 48.026.685,80 para a população adulta. Apesar desse cenário ser o mais próximo do real, a disseminação pode ser maior já que há ausência de tratamento eficaz para a doença. Além disso, a AIO têm provavelmente subestimativas da população por usar uma média internacional e não considerar a incidência da doença ao longo do horizonte temporal.

Experiência Internacional: O *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, do Reino Unido, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, do Canadá e a *Scottish Medicines Consortium (Escócia)* recomendaram burosumabe para tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em pediatria. O CADTH também recomendou para a população adulta condicionada a fatores determinados pela agência.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: De acordo com os critérios adotados nessa análise, não foram localizados medicamentos em desenvolvimento clínico para a doença.

Discussão: A análise da evidência clínica apresentada sugere que a tecnologia proposta apresenta efetividade superior à única alternativa disponível atualmente para tratamento da HLX no SUS, com confiabilidade moderada, corroborando atuais recomendações para seu uso em diretrizes internacionais. Por ser uma doença rara, com limitações de dados brasileiros disponibilizados, as análises econômicas submetidas pelo demandante indicam limitações metodológicas, reduzindo a confiabilidade das conclusões a respeito de custo-efetividade e impacto orçamentário no cenário brasileiro podendo os valores estarem subestimados.

Recomendação Preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 91ª Reunião Ordinária, no dia 07 de outubro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do burosumabe para o tratamento para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. Os membros do plenário consideraram não haver evidências robustas de eficácia do burosumabe na população apresentada. Os desfechos dos estudos foram divergentes impossibilitando um compilado que fornecesse resultados suficientemente claros para a recomendação, além de serem desfechos indiretos. Além disso, consideraram elevados a razão de custo-efetividade incremental, assim como o impacto orçamentário em vista de diversas incertezas dos dados reais da doença e da manutenção do benefício em longo prazo do burosumabe na vida dos pacientes.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O raquitismo é definido como a deficiência de mineralização na placa epifisária (ou placa de crescimento) na criança e geralmente se manifesta como deformidade óssea, dor óssea e velocidade de crescimento comprometido. Existem vários subtipos de raquitismo, dentre eles: o dependente de vitamina D (defeitos do metabolismo da vitamina D), o nutricional (causado pela deficiência nutricional de vitamina D e/ou cálcio e/ou fosfato) e o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X (tipo de raquitismo resistente ao tratamento com vitamina D, secundário à perda renal de fosfato) chamado também de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (1).

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) é cronicamente debilitante e deformante. A doença segue um modo de transmissão ligada ao cromossomo X com expressão dominante; portadoras do sexo feminino geralmente apresentam sintomas semelhantes aos do sexo masculino (2). É uma doença causada por mutações no gene regulador do fosfato com homologia às endopeptidases do cromossomo X (PHEX), que leva a perda de função do mesmo, gerando erros na detecção de fosfato e aumento dos níveis de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) (3). O FGF23 é um hormônio que tem origem na matriz óssea, cuja função é regular a homeostase do fosfato. Apesar de já ter sido demonstrado que o FGF23 é fisiologicamente regulado nos níveis transcricional e pós-traducional (etapas em que o gene é “lido” e forma o produto que codifica), e que o excesso de FGF23 geralmente ocorre quando essas vias são comprometidas, não se sabe o mecanismo preciso para causa do excesso de FGF23 em HLX (4). No estado basal fisiológico, o FGF23 é secretado principalmente por osteócitos e osteoblastos. Atua principalmente no receptor do fator de crescimento de fibroblastos 1c (FGFR1c) e α Klotho, uma proteína transmembrana. Uma de suas funções é restringir a reabsorção de fosfato tubular no rim e diminuir a absorção de fosfato nos intestinos. Leva também à supressão de níveis séricos de 1,25-di-hidroxitamina D [1,25 (OH) 2D] (vitamina D), intensificando a redução da absorção de cálcio e fosfato (4). Sendo o HLX uma condição genética, pode afetar vários membros de uma mesma família.

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) é considerada uma doença ultrarrara. No Brasil, a definição de doença rara estabelece que seja uma patologia que afeta até 65 indivíduos em cada 100.000 habitantes (5). De acordo com o *website* de referência em doenças raras e medicamentos órfãos Orphanet, a HLX apresenta uma prevalência mundial de 1 – 9 casos para cada 1 milhão de habitantes (6). Isso equivale a 0,1 – 0,9 casos para cada 100.000 habitantes no mundo.

Não foram encontrados dados sobre a epidemiologia da HLX no Brasil, mas pelos diagnósticos já realizados no Brasil, Europa e os Estados Unidos, acredita-se que a incidência e prevalência reais estejam bem alinhadas com os dados do Orphanet e da literatura britânica. Considerando esses números, é possível estimar que no Brasil deve haver cerca de 211 até 1.900 indivíduos com XLH (nos limites da prevalência mencionada), para a atual população brasileira de 211,5 milhões de habitantes (7).

4.2 Apresentação Clínica

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 (8). Os maiores achados clínicos na XLH são hipofosfatemia, retardo no crescimento, raquitismo e/ou osteomalácia. Os baixos níveis séricos de fósforo estão geralmente presentes imediatamente após o nascimento, porém as deformidades esqueléticas e o retardo no crescimento são notados posteriormente, geralmente quando a criança começa a sustentar seu próprio peso (9). 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. Adultos com HLX podem apresentar sintomas como osteomalácia (amolecimento dos ossos, que causa um aumento do risco de fraturas por estresse e outras complicações), fraqueza muscular, dor óssea persistente, osteoartrite precoce, fraturas capilares e fadiga (4).

A HLX em crianças é notada, inicialmente, por um estilo particular de andar com marcha bamboleante, que progride para deformidades nos membros inferiores, crescimento deficiente (levando a baixa estatura) e alterações morfológicas corporais. As crianças com HXL correm o risco de desenvolver anomalias crânio-vertebrais de potencial interesse neurocirúrgico, tais como fechamento precoce das suturas cranianas e malformação de Chiari tipo 110 (9). A maior parte das crianças apresenta evidências radiológicas de raquitismo nas placas de crescimento ósseo tibiais e femorais, levando a quadro de intensa dor locorregional (9). Adultos com HXL apresentam osteomalácia e persistência das complicações ósseas mal resolvidas na infância. Não são raras as fraturas espontâneas por estresse, pseudofraturas, osteoartrite (resultante da carga crônica sobre quadris, joelhos e tornozelos desalinhados), entesopatias e dores ósseas que são potencialmente incapacitantes (9,10,11), que acometem os pacientes durante toda sua vida. Problemas adicionais em algumas pessoas podem incluir: estenose espinal devido à calcificação dos ligamentos espinhais; curvatura e torção persistentes dos membros inferiores que podem levar ao desalinhamento das pernas, exigindo cirurgia; cirurgias repetidas para correção de deformidades ósseas ou complicações de cirurgias anteriores; tempos de cicatrização óssea prolongados após cirurgias e fraturas, às vezes exigindo vários meses de imobilização; necessidade de artroplastia total do quadril e joelho por doença articular degenerativa e entesopatia; e eventos adversos relacionados ao tratamento com fosfato e vitamina D, tais como dores de estômago e diarreia (10). É comum a perda de dentes permanentes por abscessos dentários recorrentes e espontâneos, particularmente em adultos (9,10). Perda auditiva neurosensorial também tem sido relatada para esses pacientes (9). Hipertensão é frequentemente diagnosticada em grande parte desses pacientes, geralmente resultante da terapia de suplementação de fosfato e consequente hiperparatireoidismo secundário (11).

Embora a HLX não seja uma doença mortal, estudo realizado por Hawley et al. (2019) identificou uma redução global da expectativa de vida nos indivíduos afetados no Reino Unido (média de 64 anos) em relação à população normal

(72,5 anos). 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 (12). Deformidades ósseas, baixa estatura, compleição física desproporcional e anomalias dentárias são problemas visualmente perceptíveis, que vem acompanhadas de dificuldades de locomoção, rigidez, fortes dores crônicas e fadiga. Além disso, os tratamentos atualmente disponíveis podem levar a efeitos colaterais gastrointestinais e a importantes anormalidades metabólicas e endócrinas, como hipercalcúria, nefrocalcinose e hiperparatireoidismo. As anormalidades esqueléticas e dentárias adquiridas na infância geralmente requerem correções cirúrgicas no final do crescimento e na vida adulta. O somatório de todos esses fatores gera impacto orgânico e psicossocial e prejudicam a qualidade de vida desses pacientes. Um estudo qualitativo conduzido por Lo et al e publicado em 2020, avaliou o bem-estar de pacientes com HLX e descreveu que o conjunto de sintomas e manifestações clínicas da doença afetavam o bem-estar psicológico dos participantes, resultando frequentemente em baixa autoestima, sentimentos de serem “diferentes” de outras pessoas, frustração e depressão além do convívio contínuo com a dor (13).

4.3 Diagnóstico

O diagnóstico da XLH é baseado em achados clínicos e bioquímicos e em características radiográficas típicas de raquitismo / osteomalácia (em crianças: desgaste e escavação das regiões metafisárias; em adultos: pseudofraturas e entesopatias). Os achados bioquímicos incluem hipofosfatemia, hipofosfatúria, níveis séricos normais de cálcio e hormônio da paratireoide, níveis plasmáticos aumentados ou normais de fosfatase alcalina, concentrações plasmáticas normais de calcidiol e baixas de calcitriol (6).

O diagnóstico diferencial inclui raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante, raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo, raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria, displasia fibrosa dos ossos, síndrome de Fanconi, deficiência de vitamina D e osteomalácia induzida por tumores. O diagnóstico precoce é de grande importância, uma vez que o início antecipado do tratamento leva a melhores resultados, com crescimento linear e altura final melhorados, acúmulo de massa óssea, menores deformações ósseas e melhor saúde dental (5,6).

4.4 Tratamento

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 (5,14).

Na ausência de um tratamento específico para a doença, o tratamento convencional, realizado com administração de metabólitos orais de fosfato e vitamina D, tem por objetivo reduzir as deformidades e melhorar o ritmo de crescimento dos pacientes acometidos pela doença.

Múltiplas doses diárias de suplementos de fosfato são obrigatórias durante toda a infância e adolescência, pois, no contexto de reabsorção diminuída de fosfato, o nível sérico de fosfato volta ao ponto inicial baixo pouco tempo após a ingestão de fosfato. A dose diária de suplementos de fosfato é ajustada à eficácia (níveis de fosfatase alcalina, curvatura das pernas e velocidade de crescimento), peso do paciente e níveis de paratormônio. Deve-se observar que os níveis de fosfato sérico não são úteis para ajustar a terapia com fosfato, pois se esses níveis não são restaurados pelo tratamento, o aumento das doses de suplemento de fosfato, na tentativa de atingir níveis séricos normais, pode levar ao desconforto intestinal e ao hiperparatireoidismo secundário/ terciário (14,15).

Esses tratamentos muitas vezes são mal sucedidos e estão relacionados a eventos adversos significativos, incluindo hiperparatireoidismo secundário ou terciário, nefrocalcinose e complicações cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial, decorrentes do hiperparatireoidismo (12,14). 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 (14,15). O tratamento é previsto para crianças e jovens ainda em fase de crescimento. Os objetivos do tratamento em pacientes adultos, após o fechamento das placas de crescimento ósseo, são menos claros do que em crianças. Nesta população é comum o abandono do tratamento devido à falta de benefícios estabelecidos da terapêutica continuada, ao esquema posológico (muitas tomadas diárias de medicamento), ao risco de hiperparatireoidismo, à nefrocalcinose e a outros eventos adversos. Considera-se manter o tratamento em adultos que apresentem fraturas espontâneas, estejam aguardando procedimentos ortopédicos para os quais acredita-se que a suplementação possa levar a benefício, como artroplastias, e/ou na presença de concentração sérica de fosfatase alcalina elevada, sugerindo osteomalácia extensiva, e em caso de dor esquelética incapacitante em extremidades inferiores (14,15). O perfil da relação entre riscos e benefícios a longo prazo dessa terapia em adultos com XLH é incerta. Um recente consenso de 20 especialistas em HLX publicado por Haffner et al (2019) recomendou que o tratamento com fosfato e vitamina D não seja usado em adultos assintomáticos, e que um cuidadoso acompanhamento dos pacientes em relação à emergência de hiperparatireoidismo secundário seja realizado, incluindo a cessação do uso de fosfato caso ocorra essa complicação. Os autores observaram que, além da saúde bucal, poucas evidências sugerem que o início ou a continuação do tratamento em adultos assintomáticos melhore os desfechos clínicos da doença e que tomar diariamente vitamina D e suplementos orais de fosfato é oneroso para muitos adultos, o que pode comprometer a aderência ao tratamento, além de ter potenciais efeitos adversos (16,17,18). Nos pacientes em geral, a reposição de fósforo pode levar a efeitos colaterais transitórios, como dor abdominal e diarreia osmótica (14). Além disso, a reposição do fósforo, principalmente quando doses superiores a 50mg/kg/dia são empregadas, pode resultar em aumento da secreção do PTH e hiperparatireoidismo secundário, por causar redução leve e transitória da calcemia, assim como por ação direta do fósforo sobre a secreção do PTH. Períodos prolongados de hiperparatireoidismo secundário podem induzir hiperatividade constitutiva das paratireoides e, conseqüentemente, hiperparatireoidismo terciário. No hiperparatireoidismo terciário, a hipersecreção glandular leva à hipercalcemia, enquanto no hiperparatireoidismo secundário, os níveis séricos de cálcio são normais ou reduzidos, independente do contraestímulo da suplementação do

calcitriol (14,15). Pacientes em tratamento podem evoluir também com complicações cardiovasculares, destacando-se a hipertensão arterial, que está relacionada à ocorrência de hiperparatireoidismo (14).

Em 2011, um Guia Clínico para o tratamento da HLX publicado por Carpenter et al. (16) elaborou recomendações para a posologia de fosfato e vitamina D usados no tratamento do HLX em pediatria (1 a 17 anos), que estabelecem uma posologia diária composta por 20 a 40 mg/kg/dia de fósforo (divididos em 4 a 6 doses) e 20 a 30 ng/kg/dia de calcitriol (divididos em 2 a 3 doses). Ao introduzir o tratamento para um paciente, recomenda-se que a administração de fósforo seja iniciada apenas uma semana após o início do uso de calcitriol, para reduzir o risco de desenvolvimento ou exacerbação de um hiperparatireoidismo secundário. A posologia do fósforo pode exigir titulação para minimizar a dor abdominal ou diarreia, embora a maioria tolere as doses-alvo (16).

O Ministério da Saúde (MS) 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 hipercalcúria (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. (17).

As crianças devem ser monitoradas com frequência (mensalmente no início do tratamento e a cada 3 – 4 meses na fase de manutenção) para a avaliação dos efeitos do tratamento na altura e nos níveis séricos de cálcio, fosfato, fosfatase alcalina e creatinina. O PTH sérico deve ser avaliado anualmente e deve ser feita uma ultrassonografia renal a cada 6 – 12 meses (14).

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 (19,20). É considerado um medicamento órfão para a HLX.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	burosumabe
Nome comercial	Crysvita®

Apresentação	Apresentado em frascos- ampola de dose única (1ml de solução), contendo 10 mg/ml, 20 mg/ml ou 30 mg/ml.
Detentor do registro	Uno Healthcare Comércio de Medicamentos LTDA.
Fabricante	Ultragenyx Pharmaceutical
Indicação aprovada na Anvisa	Burosumabe é indicado para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade.
Indicação proposta	Tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade.
Posologia e Forma de Administração	O burosumabe é administrado por injeção subcutânea a cada duas semanas, em pacientes pediátricos e adolescentes, e a cada quatro semanas em pacientes adultos. 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 idade de um ano e pode continuar até que os ossos parem de crescer.

Fonte: Bula do medicamento Crysvita® aprovada pela Anvisa (21).

Contraindicações: Esse medicamento é contraindicado nos seguintes casos:

- Na administração concomitante com o fosfato oral e/ou análogos da vitamina D ativa.
- Quando o nível de fósforo sérico do paciente estiver dentro ou acima do intervalo normal para a idade, no início do tratamento.
- Quando o paciente apresentar comprometimento renal grave ou doença renal em estágio terminal, pois estes quadros estão associados com metabolismo mineral anormal.

Cuidados e Precauções:

Suspender o uso de burosumabe se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade e realizar tratamento médico apropriado. O uso do medicamento pode causar aumento no fósforo sérico acima do limite superior da normalidade podendo ser associado com maior risco de nefrocalcinose. Para pacientes que já estão usando o burosumabe, pode ser necessária a interrupção e/ou redução da dose com base em seus níveis séricos de fósforo. Foi observada mineralização ectópica, conforme manifestada por nefrocalcinose, em doentes com XLH tratados com fósforo oral e com análogos da vitamina D; estes medicamentos devem ser descontinuados, pelo menos, 1 semana antes de se iniciar o tratamento com burosumabe. Recomenda-se a monitorização de sinais e sintomas de nefrocalcinose, p. ex., por ecografia renal, no início do tratamento e a cada 6 meses durante os primeiros 12 meses de tratamento, e daí em diante, anualmente. Recomenda-se a monitorização da fosfatase alcalina, cálcio, PTH (hormônio paratiróide) e creatinina no plasma, a cada 6 meses (a cada 3 meses para crianças com 1-2 anos de idade) ou conforme indicado. Sugere-se a monitorização do cálcio e fosfato na urina a cada 3 meses. O nível de fosfato sérico em jejum deve ser monitorado devido ao risco de hiperfosfatemia. Para diminuir o risco de mineralização ectópica, recomenda-se que a meta do nível de fosfato sérico

em jejum a ser atingida esteja na extremidade inferior do intervalo de referência normal correspondente à idade. Poderá ser necessário interromper a dose e/ou reduzir a dose. Aconselha-se a determinação periódica do fosfato sérico pós-prandial. A administração de burosumabe pode causar reações no local da injeção. É possível que o medicamento cause tontura e afete a capacidade de andar de bicicleta, usar qualquer ferramenta ou máquina ou dirigir. Estudos de genotoxicidade e de carcinogenicidade não foram realizados com o burosumabe. Não há dados humanos disponíveis sobre o efeito do burosumabe na fertilidade.

Eventos adversos: Foram relatadas reações de hipersensibilidade (ex.: erupção cutânea, urticária) em pacientes tratados com burosumabe. Os eventos foram leves a moderados em termos de gravidade. A frequência de reações no local da injeção foi de 12% nos grupos de tratamento burosumabe e placebo (reação no local da injeção, eritema, erupção cutânea, manchas roxas, dor, prurido e hematoma). As reações no local da injeção foram, no geral, leves em termos de gravidade, ocorreram em até um dia depois da injeção do produto, duraram aproximadamente de 1 a 3 dias, não exigiram tratamento e se resolveram em quase todos os casos. No período duplo cego do estudo UX023-CL303, 7% dos sujeitos no grupo de tratamento do burosumabe sofreram hiperfosfatemia que atende aos critérios específicos do protocolo para redução da dose (seja um único fósforo sérico maior que 5,0 mg/dl ou fósforo sérico maior que 4,5 mg/dl [o limite superior da normalidade] em duas ocasiões). A hiperfosfatemia foi controlada com redução da dose. Aproximadamente 12% do grupo de tratamento com burosumabe e 8% no grupo do placebo tiveram piora da síndrome das pernas inquietas detectada na avaliação inicial ou novo surgimento da síndrome das pernas inquietas de leve a moderado em termos de gravidade. Estenose espinal é prevalente em adultos com XLH e compressão da medula espinal foi relatada. Nos estudos CRYSVITA fase 2 e fase 3 de adultos com XLH (total N = 176), um total de 6 pacientes foi submetido a cirurgia da coluna vertebral. A maioria desses casos parece envolver a progressão de uma estenose espinal pré-existente. Não se sabe se a terapia com burosumabe exacerba a estenose espinal ou a compressão da medula espinal.

As reações adversas mais comuns relatadas em pacientes pediátricos durante os estudos clínicos foram reações no local da injeção (57%), dor de cabeça (54%), dor na extremidade (42%), diminuição da vitamina D (28%), erupção cutânea (23%), dor de dente (18%), abscesso dentário (14%), mialgia (14%) e tontura (11%) (20).

5.1 Preços proposto para incorporação

O preço por mg do medicamento proposto para incorporação é de R\$1.016,74. (Preço provisório para avaliação, sendo o PF e PMVG aprovados pela CMED aguardando publicação).

Tabela 1. Custo do burosumabe por apresentação de acordo com dados do demandante

	Apresentação	PF	Preço ao governo	Preço/mg
Crysvita® 10mg	sol inj ct FA vd X 1 mL	R\$14.458,63	R\$10.167,42	R\$1.016,74
Crysvita® 20mg	sol inj ct FA vd X 1 mL	R\$28.917,31	R\$20.334,88	R\$1.016,74
Crysvita® 30mg	sol inj ct FA vd X 1 mL	R\$43.375,93	R\$30.502,30	R\$1.016,74

5.2 Custo do tratamento

O demandante também apresentou o custo do tratamento anual de acordo com o peso corporal do paciente sendo os custos apresentados pelo demandante conforme tabela abaixo:

Tabela 2. Gastos estimados com a aplicação de burosumabe por paciente e idade

Idade	Peso (Kg)	0,8 mg/Kg			1 mg/Kg		
		Dose (mg)	Custo por dose	Custo anual (26 doses)	Dose (mg)	Custo por dose	Custo anual (13 doses)
1 a 17 anos	10	8	R\$ 8.133,92	R\$ 211.481,92			
	15	12	R\$ 12.200,88	R\$ 317.222,88			
	20	16	R\$ 16.267,84	R\$ 422.963,84			
	25	20	R\$ 20.334,80	R\$ 528.704,80			
	30	24	R\$ 24.401,76	R\$ 634.445,76			
	35	28	R\$ 28.468,72	R\$ 740.186,72			
	40	32	R\$ 32.535,68	R\$ 845.927,68			
	45	36	R\$ 36.602,64	R\$ 951.668,64			
	50	40	R\$ 40.669,60	R\$ 1.057.409,60			
	55	44	R\$ 44.736,56	R\$ 1.163.150,56			
	60	48	R\$ 48.803,52	R\$ 1.268.891,52			
≥ 18 anos					70	R\$ 71.171,80	R\$925.233,40
					75	R\$ 76.255,50	R\$991.321,50
					80	R\$ 81.339,20	R\$1.057.409,60

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Ultragenix Brasil Farmacêutica LTDA. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do burosumabe, para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em pacientes adultos e pediátricos a partir de um ano de idade, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta PICOT, cuja estruturação encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3. Elementos da pergunta PICOT elaborada pelo demandante

População	Pacientes acometidos pela hipofosfatemia ligada ao cromossomo X
Intervenção (tecnologia)	Burosumabe
Comparação	Tratamento por via oral com fosfato e vitamina D (pediatria) ou placebo / tratamento por via oral com fosfato e vitamina D (adultos)
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia clínica e segurança

Pergunta: O uso de burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento com fosfato e vitamina D ou placebo?

O demandante realizou revisão sistemática da literatura, visando identificar evidências de eficácia, segurança e custo-efetividade do burosumabe no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X. Foram realizadas buscas por estudos clínicos de fase II ou III e revisões sistemáticas com ou sem metanálises nas bases de dados MEDLINE, *The Cochrane Library*, *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE até 1 de abril de 2020. As sintaxes realizadas foram reproduzidas e novos estudos apareceram na busca, porém nenhum preencheu os critérios de inclusão definidos. De modo geral, a formulação da PICO para busca por evidências foi adequada para um parecer técnico científico, tendo captado todos os estudos relevantes para a tomada de decisão. As estratégias de busca apresentadas pelo demandante foram construídas utilizando descritores, palavras-chave e termos *MeSH* e DECS relacionados a doença e à intervenção para cada base de dados. Não foram inseridos comparadores na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Por ser uma tecnologia recente o demandante optou por fazer uma busca ampla devido a poucos estudos publicados na literatura científica. A seleção dos estudos com os comparadores selecionados foi realizada após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Os textos completos dos artigos selecionados foram avaliados e incluídos, quando atenderam os critérios definidos.

Os critérios de inclusão foram:

- Tipos de estudos: estudos clínicos de fase II ou III, revisões sistemáticas de literatura e metanálises.
- Tipos de participantes: pacientes com diagnóstico de XLH.
- Tipos de intervenção: estudos que avaliaram o uso de burosumabe no tratamento de XLH.

Adicionalmente, o demandante revisou todas as referências dos artigos encontrados, de modo a identificar outros estudos relevantes que eventualmente não tivessem sido recuperados pela busca nas bases indexadas.

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar novas evidências sobre o tema. Com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

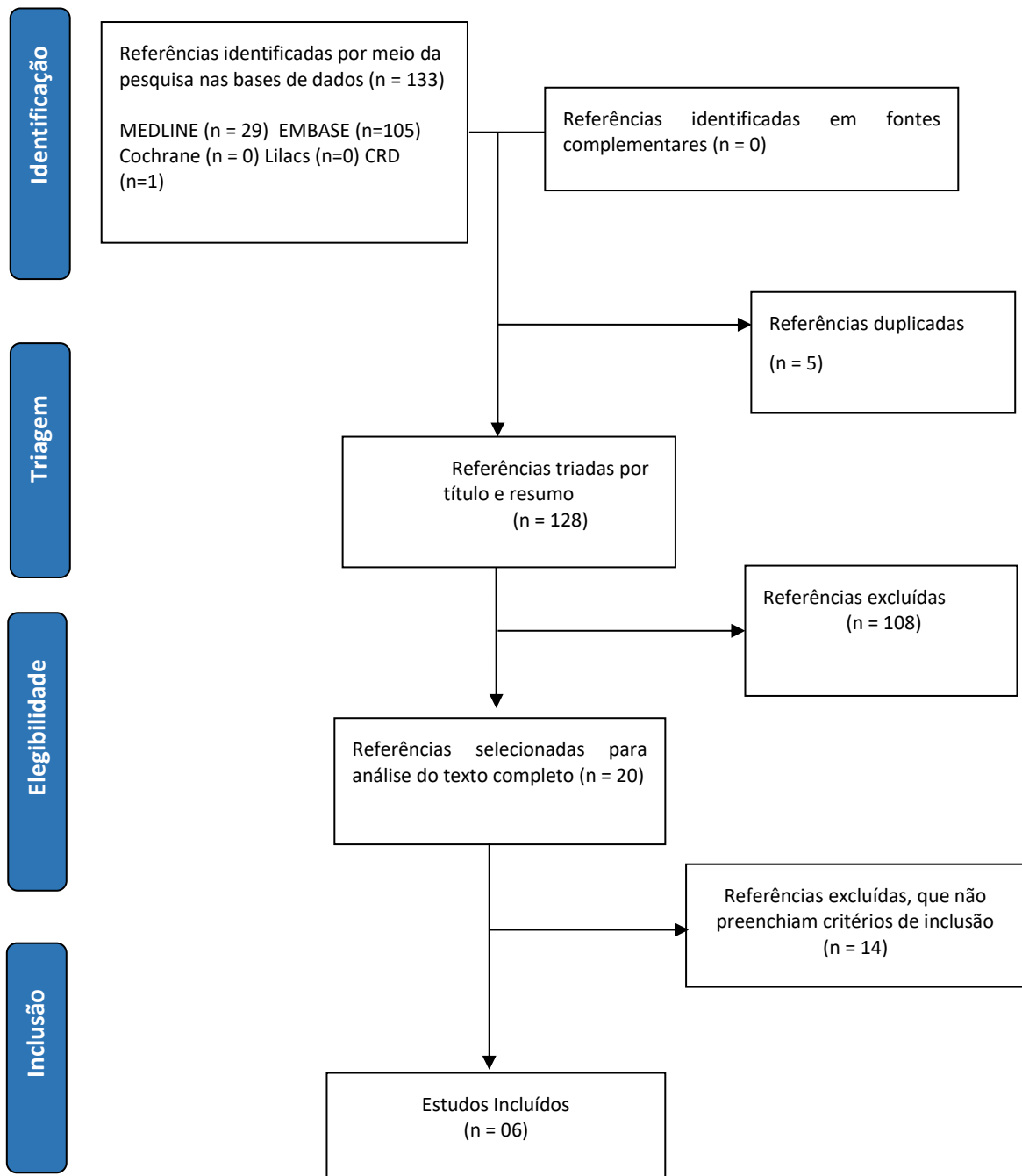


Figura 1. Fluxograma de seleção de evidências:

Como resultado, seis estudos foram selecionados, sendo três com população pediátrica e três com população adulta. Nas tabelas 4 e 5 estão descritas suas características e resultados:

Tabela 4. Estudos incluídos na revisão da literatura – pacientes pediátricos

ESTUDO	DESENHO /POPULAÇÃO	DESFECHO	INTERVENÇÃO / COMPARADOR	RESULTADO
Imel et al, 2019 (22)	ECR fase 3, aberto com 61 pacientes de 1 a 12 anos, em 16 centros. Comparou burosumabe (n = 29) versus fosfato e vitamina D (n = 32). Mutações em PHEX confirmadas - Escore Thacher ≥ 2 - Fósforo sérico < 3 mg/Dl Usuário do tratamento padrão nos últimos 6 meses (idade 3 anos) - 64 semanas de tratamento	Primário: RGIC na semana 40 Secundários: - Escore RGIC na semana 64; - Escore Thacher; - Escore de deformidade das pernas - Escore Z - Teste de caminhada de 6 minutos (para idades ≥ 5 anos); - Fosfatase alcalina	29 pacientes do grupo burosumabe (BSB) receberam uma dose inicial de 0,8 mg/kg via SC a cada 2 semanas, com aumentos de dose até 1,2 mg/kg em 5 pacientes. Os 32 pacientes do braço de tratamento com fosfato e vitamina D (SOC) receberam o regime padrão.	Desfecho Primário: escore RGIC na semana 40 (MQ) [BSB +1,9 (EP 0,1)] vs [SOC +0,8 (EP 0,1)]; diferença: 1,1 (IC95% 0,8 a 1,5; $p < 0,0001$) Desfechos Secundários: Escore RGIC* na semana 64 (MQ) [BSB +2,1 (EP 0,1)] vs [SOC +1,0 (EP 0,1)]; diferença: 1,0 (IC95% 0,7 a 1,3; $p < 0,0001$) Escore Thacher: (MQ) Semana 40: [BSB -2,0 (EP 0,1)] vs [SOC -0,7 (EP 0,1)]; diferença - 1,3 (IC95% -1,7 a -0,9; $p < 0,0001$) Semana 64: [BSB -2,2 (EP 0,1)] vs [SOC -1,0 (EP 0,2)]; diferença - 1,2 (IC95% -1,6 a -0,8; $p < 0,0001$) Níveis séricos de fosfatase alcalina: Semana 16: [BSB -18% (DP 11)] vs [SOC 0% (DP 21)]; $p < 0,0001$ Semana 40: [BSB -24% (DP 14)] vs [SOC -7% (DP 17)]; $p < 0,0001$ Semana 64: [BSB -33% (DP 13)] vs [SOC -5% (DP 21)]; $p < 0,0001$ Escore de deformidade das pernas na semana 64 (MQ): [BSB +1,3 (EP 0,2)] vs [SOC +0,3 (EP 0,1)]; diferença 1,0 (IC95% 0,6 a 1,4; $p < 0,0001$) Escore Z na semana 64 (MQ): [BSB 0,17 (EP 0,07)] vs [SOC 0,02 (EP $\pm 0,04$)]; diferença 0,14 (IC95% 0,0 a 0,29; $p = 0,049$) Teste de caminhada de 6 minutos na semana 64 (MQ): [BSB +9% (EP 2)] vs [SOC +2% (EP 30)]; diferença 7% (IC95% 0,1 a 14,52; $p = 0,0496$) Segurança: ocorreram quatro eventos adversos graves, nenhum dos quais foi considerado relacionado ao tratamento: 3 no braço burosumabe e 1 no braço do fosfato e vitamina D. No braço burosumabe, 45% dos pacientes tiveram reações no local da injeção e em todos, exceto 1, foram leves e nenhum grave.
Carpenter et al, 2018 (23)	ECR fase 2, aberto, Pacientes de 5 a 12 anos com XLH, expostos a 2 regimes de tratamento com burosumabe: 0,2 a	Desfecho Primário: Escore Thacher nas semanas 40 e 64 Escore RGIC nas semanas 40 e 64	52 pacientes: 26 pacientes receberam 0,2 a 0,3 mg/Kg de burosumabe a cada 2 semanas;	Escore Thacher (MQ) Semana 40, médias de toda a população do estudo: [Grupo 2/2 = -1,1] vs [Grupo 4/4 = -0,7]; ($p < 0,0001$) Diferenças mantidas na semana 64. Variação em pacientes com escore $\geq 1,5$ na linha de base: [Grupo 2/2 = -1,7] vs [Grupo 4/4 = -1,3]

0,3 mg/Kg a cada 2 semanas, ou 0,4 a 0,6 mg/Kg a cada 4 semanas

64 semanas de tratamento (estudo de extensão)

87% confirmados com mutações em PHEX

96% tratados com fosfato e vitamina D há 6,9 ±2,4 anos - Escore Thacher (médio): 1,8 ±1,1

Secundários: Taxa de reabsorção tubular renal de fosfato

Níveis séricos e urinários de fosfato, cálcio, fosfatase alcalina e 1,25-hidroxivitamina D

Escore Z

Teste de caminhada de 6 minutos

Escore de dor e incapacidade pelo PODC (Pediatric Outcomes Data)

26 pacientes receberam 0,4 a 0,6 mg/Kg de burosumabe a cada 4 semanas;

Escore RGIC* – taxa de pacientes com melhoria ≥2,0 pontos:
Semana 40: média 54% [Grupo 2/2 = 69%] vs [Grupo 4/4 = 39%] Semana 64: média 54% [Grupo 2/2 = 58%] vs [Grupo 4/4 = 50%]

Fosfato sérico:
Semana 40 = +0,75 mg/dL / + 34% (ambos os grupos) Semana 64 = +0,84 mg/dL / + 38% (ambos os grupos) Reabsorção tubular renal de fosfato:
Semana 40 = +0,98 mg/dL / + 51% (ambos os grupos) Semana 64 = +1,01 mg/dL / +51% (ambos os grupos)

Nível sérico de 1,25 dihidroxivitamina D Semana 40 = +23 pg/mL / +99% (ambos os grupos) Semana 64 = +18 pg/mL / +78% (ambos os grupos) Nível sérico de fosfatase alcalina: Redução de 90 UI/L / -20% na semana 64 (ambos os grupos)

Escore Z na semana 64 [Grupo 2/2 = +0,19] vs [Grupo 4/4 = +0,12]

Teste de caminhada de 6 minutos na semana 64: +77 metros em relação à linha de base (+10%)

Escores pelo PODC na semana 64:
Função física: melhora de 15,6 pontos
Dor/desconforto: melhora de 13,4 pontos

Segurança:
Eventos adversos: frequência [Grupo 2/2 = 65%] vs [Grupo 4/4 = 50%]; eventos leves a moderados, principalmente reações no local da injeção

Whyte et al, 2019 (24)

ECR fase 2, aberto, multicêntrico crianças de 1-4 anos com XLH; Duração 64 semanas; Tratados com fosfato e vitamina D durante 13 meses (mediana; IQR 6 a 23) - Nível sérico de fosfato abaixo de 3,2 a 1,6 mg/dL - 92% com escore Thacher ≥1,5

Primários: Alterações nos níveis séricos de fósforo;

Secundários: Escore Thacher; Escore de deformidade das pernas; Escore Z; Níveis séricos de fosfatase alcalina;

13 pacientes elegíveis - Tratados com burosumabe SC 0,8 mg/Kg a cada 2 semanas;

Médias dos níveis de fósforo sérico: [Linha de base = 0,81 mmol/L (DP 0,09) vs [Semana 40 = 1,12 mmol/L (DP 0,158)]; diferença +0,31 mmol/L (EP = 0,04; IC95% 0,24 a 0,39; p< 0,0001);

Normalização dos níveis séricos (% de pacientes): 82% na semana 1], [62% na semana 20] e [77% na semana 40]

Eventos adversos: [13 (total)]; [1 (7,7%) evento sério]; [nenhum evento adverso levando à descontinuação do tratamento]

Nível sérico de fosfatase alcalina: -213 U/L (EP 14; p<0,0001)

Escore Thacher:
Semana 40: -1,7 (EP 0,1; p<0,0001)
Semana 64: -2,0 (EP 0,1; p<0,0001)

Escore de deformidade das pernas:
Semana 40: +1,3 (EP 0,1; p<0,0001)
Semana 64: +1,6 (EP 0,1; p<0,0001)

Escore Z:
Semana 40: -0,19 (p=0,1427)

RGIC: Radiographic Global Impression of Change; MQ = Método dos Mínimos Quadrados; BSB: burosumabe; DP: desvio-padrão; SC: subcutânea; EP: erro-padrão; *RGIC: Escore criado para os ensaios clínicos do burosumabe – escala de 7 itens, variando de -3 (piora grave) a +3 (melhora substancial/cura). Resultado favorável ao medicamento, demonstrando melhora da saúde óssea

Tabela 5. Estudos incluídos na revisão da literatura – pacientes adultos

ESTUDO	DESENHO / POPULAÇÃO	DESFECHO	INTERVENÇÃO / COMPARADOR	RESULTADO
Portale et al, 2019 (8)	Extensão do estudo CL-303 (Insogna et al, 2018) Após o período inicial de 24 semanas, todos os participantes (incluindo o grupo placebo) receberam burosumabe 1 mg/Kg a cada 4 semanas Objetivo: avaliar eficácia e segurança do tratamento no período entre a 24ª e a 74ª semanas	Níveis séricos de fosfato; Níveis séricos de 1,25(OH)2D; Taxa de reabsorção tubular de fosfato; Níveis séricos de PINP; Níveis séricos de CTX; Teste de caminhada de 6 minutos; Escore BPI; Escore WOMAC; Cicatrização completa de fraturas e pseudofraturas;	163 pacientes 68 no grupo BSB/BSB (burosumabe → burosumabe) 66 no grupo PLA/BSB (placebo → burosumabe) 94% dos pacientes completaram 48 semanas de tratamento Idade média: 40,0 ±12,2 anos Sexo feminino: 64,9%	Níveis séricos de fosfato: Grupo BSB/BSB: [semanas 0 a 24 = 94,1% normais]; [semanas 24 a 48 = 83,8% normais] Grupo PLA/BSB: [semanas 0 a 24 = 6,1% normais]; [semanas 24 a 48 = 89,4% normais] Escore WOMAC: linha de base vs semana 48 Rigidez (todos p<0,0001) Grupo BSB/BSB = - 16,03 (EP ±3,315) Grupo PLA/BSB = - 15,82 (EP ±2,795) Função física Grupo BSB/BSB = - 7,76 (EP ±2,146) Grupo PLA/BSB = - 8,18 (EP ±1,716) Escore BPI worst pain (todos com p<0,001) BSB/BSB (semana 1- 48) = - 1,09 (EP ±0,216) PLA/BSB (semana 24-48) = - 1,18 (EP ±0,216) Teste de caminhada de 6 minutos (todos p<0,001) BSB/BSB (semana 1-48) = + 30,5 (EP ±6,93) metros PLA/BSB (semana 24-48) = + 23,0 (EP ±5,62) metros A proporção de fraturas completamente cicatrizadas em 48 semanas foi de 63,1% no grupo BSB/BSB e de 35,2% no grupo PLA/BSB
Insogna et al, 2018 (CL-303)(25)	Ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico. Pacientes adultos (18 a 65 anos) com XLH	Desfechos: Primário: % de pacientes que atingiram níveis séricos normais de fosfato Secundários: variação da escala de rigidez e função física pelo critério WOMAC; variação do escore de dor pelo critério BPI	163 pacientes 68 no grupo BSB (burosumabe) 66 no grupo PLA (placebo) Dose de burosumabe = 1 mg/Kg a cada 4 semanas sendo o mesmo realizado para o grupo placebo	Pacientes atingindo a normalização do nível sérico de fosfato: [BSB = 94,1%] vs [PLA = 7,6%]; p< 0,0001 Pacientes mantendo os níveis séricos normais de fosfato antes da próxima dose: [BSB = 67,6%] vs [PLA = 6,1%] Taxa de filtração tubular renal de fosfato (em mg/dL; LS): Grupo BSB: [Linha de base = 1,7 ±0,4]; [Semana 22 = 2,7 (EP ±0,75)]; [Semana 24 = 2,2 (EP ±0,48)] Grupo PLA: [Linha de base = 1,6 (EP ±0,37)]; [Semana 22 = 1,7 (EP ±0,37)]; [Semana 24 = 1,7 (EP ±0,42)] A seguir, mudanças em relação aos valores na linha de base: Nível sérico de 1,25(OH)2D (em pg/mL; LS): [BSB = + 25,5 (EP ±3,52) (+100,9%)] vs [PLA = + 2,7 (EP ±2,82) (+19,3%)]

Escore WOMAC

Rigidez: BSB vs PLA = - 8,1 (EP = ±3,24; p = 0,012)

Função física: BSB vs PLA = - 4,9 (EP = ±2,48; p = 0,048)

Escala de dor BPI para redução da pior intensidade:

BSB vs PLA = -0,5 (EP±0,28; p=0,092)

<p>Insogna et al, 2019 (CL-304)(26)</p>	<p>Ensaio clínico de fase 3, braço único, multicêntrico, para investigar os efeitos do burosumabe (1 mg/Kg) no tratamento da osteomalácia em adultos a cada 4 semanas, durante 96 semanas</p>	<p>Desfechos: Primário: aumento percentual da relação do volume osteóide / osso Outros: Marcadores bioquímicos (fósforo, reabsorção tubular de fosfato e 1,25(OH)2D) Cicatrização de fraturas e pseudofraturas Escore BPI e BFI</p>	<p>14 pacientes (13 completaram o período de 48 visitas iniciais) Idade média: 40,1 ±8,7 anos Mulheres: 57,1%</p>	<p>Relação entre volumes osteóide / osso Linha de base: 26,1% (DP ±12,4%) Semana 48: 11,9% (DP ± 6,6%) Diferença: -54% ±20% (IC95% -69 a -40; p<0,0001) Espessura de osteóide: Linha de base: 17,2 ±4,1 μm Semana 48: 11,6 ±3,1 μm Diferença: -32% ±12% (IC95% -40 a -24; p<0,0001) Relação superfície de osteóide / superfície óssea Linha de base: 92% ±3% Semana 48: 68% ±14% Diferença: -26% ±15% (IC95% -36 a -16; p=0,0002) Escore BPI (variações de LS entre linha de base e semana 48) Pior dor: -1,9 ±0,7 (IC95% - 3,2 a - 0,6; p=0,0054) Gravidade da dor: - 1,8 ±0,6 (IC95% -2,8 a - 0,7; p=0,0013) Interferência da dor: - 1,5 ±0,5 (IC95% - 2,5 a - 0,4; p=0,006) Escore BFI (variações de LS entre linha de base e semana 48) Pior fadiga: - 1,6 ±0,7 (IC95%- 2,8 a - 0,3; p=0,0156) Fadiga global: - 1,2 ±0,6 (IC95% - 2,3 a - 0,1; p= 0,0359)</p>
		<p>Segurança</p>		

Legenda:1,25(OH)2D = 1,25 diidroxivitamina D; BFI = Brief Fatigue Inventory; BPI = Brief Pain Inventory; BSB = burosumabe; CTX = carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen; DP = desvio-padrão; EP = erro-padrão; iPTH = hormônio da paratireoide intacto; IQR = Intervalo interquartil; LS = least squares (mínimos quadrados); MQ = método dos mínimos quadrados; pg = picograma; PINP = procollagen type 1 N-propeptide; PLA = placebo; RGIC = Radiographic Global Impression of Change; SC = subcutâneo; SOC = standard of care (tratamento com fosfato e vitamina D); WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

Imel et al.2019; (CL-301) (22)

O estudo avaliou a melhoria no raquitismo após 40 semanas de tratamento com burosumabe comparado ao tratamento com fosfato e vitamina D em crianças com idade entre 1 e 12 anos com o diagnóstico confirmado de XLH. A eficácia foi avaliada utilizando a escala de 7 pontos *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C), por três radiologistas pediátricos, trabalhando de forma cega e independente.

O estudo mostrou que o burosumabe melhorou significativamente o raquitismo em comparação ao tratamento com fosfato e vitamina D. Foi observada uma reversão substancial (RGI-C ≥ + 2,0) em 72% dos pacientes que receberam burosumabe, em comparação com 6% dos pacientes que receberam tratamento com fosfato e vitamina D (semana 40). A severidade do raquitismo também foi avaliada usando escala de 10 pontos *Rickets-Severity Scale* (RSS), que mostrou que os pacientes tratados com burosumabe apresentaram uma melhora de 2,8 vezes no escore de raquitismo em

comparação aos pacientes que receberam fosfato e vitamina D. Na semana 64, esses números aumentaram para 87% dos pacientes no grupo burosumabe e para 19% nos pacientes no grupo fosfato e vitamina D (OR 34, IC 95% 6 a 206; $p = 0,0002$). A variação média do escore total do RSS na semana 40, em relação à linha de base, foi de -2,04 e -0,71 para crianças tratadas com burosumabe e tratamento com fosfato e vitamina D, respectivamente. Os benefícios do burosumabe foram mantidos na semana 64.

Em relação à mobilidade, altura e velocidade de crescimento o aumento no escore Z de comprimento e altura na semana 64 foi significativamente maior no grupo burosumabe do que no grupo de tratamento com fosfato e vitamina D (variação média de 0,17 vs 0,02; diferença 0,14; IC95% 0,0 a 0,29; $p = 0,0490$, pela média dos MQ). Os pacientes no grupo burosumabe tiveram uma melhora significativamente maior na distância percorrida em relação ao grupo de tratamento com fosfato e vitamina D na semana 64, após o ajuste para diferenças basais (9% para burosumabe vs 2% para tratamento com fosfato e vitamina D; diferença 7%, IC95% 0,01 a 14,52; $p = 0,0496$).

Com a finalidade de avaliar a qualidade da evidência, e considerando que todos os estudos incluídos foram ensaios clínicos, o demandante realizou análise pela ferramenta GRADE, com os resultados descritos na tabela 3. Aplicamos o Rob2 (27) com o objetivo de conferir se a avaliação apresentada foi crítica. Como a avaliação no Rob2 é realizada por desfechos e não por estudos optamos por manter a tabela apresentada pelo demandante ao verificarmos bastante rigor nas avaliações dos estudos tornando mais objetiva as análises.

Carpenter et al.; 2018 (CL-201) (23)

O estudo avaliou a eficácia e segurança do burosumabe no tratamento de hipofosfatemia ligada ao X em pacientes pediátricos e identificou o intervalo de administração ideal baseado em dados de segurança e de farmacodinâmica do medicamento.

O tratamento com burosumabe reduziu significativamente a gravidade do raquitismo em todos os grupos de tratamento. No grupo Q2 de doses quinzenais, a soma dos escores do RSS foi reduzida em 61% na semana 40 (-1,06; EP $\pm 0,110$; $p < 0,0001$) e em 58% na semana 64 (-1,00; EP $\pm 0,110$; $p < 0,0001$). No grupo Q2 quinzenal, os escores do RSS para o punho foram reduzidos em 76% na semana 40 (-0,44; EP $\pm 0,046$]; $p < 0,0001$). Ainda nesse grupo, os escores do RSS para o joelho foram reduzidos em 52% na semana 40 (-0,63; EP $\pm 0,099$; $p < 0,0001$) e em 59% na semana 64 (-0,70; EP $\pm 0,087$; $p < 0,0001$).

Em crianças com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, tratadas, que experimentavam dor, comprometimento da deambulação e comprometimento da função motora durante o tratamento prévio com fosfato e/ou vitamina D, o tratamento com burosumabe foi associado com ganhos substanciais nesses desfechos clínicos, demonstrando sua atividade, eficácia com bom perfil de tolerância.

Todos os 52 (100%) pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso potencialmente relacionado ao uso do medicamento (EAM), a maioria sendo reações no local da administração do medicamento (30; 57,7% dos

pacientes). Houve o relato de um EAM grave (febre e mialgia levando a internação), nenhum levando a descontinuidade do tratamento nem morte. Seis pacientes tiveram aumento de 1 ponto no escore para nefrocalcinose (3 de cada grupo).

O burosumabe foi bem tolerado. Apesar de provocar mais EAM que a terapia convencional, a maioria é relacionada a administração (injetável) e a grande maioria dos EAM não são graves. Nesse estudo não há relato da ocorrência de cárie e abscesso dentário, uma importante complicação para pacientes com HLX.

Whyte et al.2019; (CL-205) (24)

O estudo avaliou a eficácia, segurança, farmacodinâmica e farmacocinética do burosumabe no tratamento da hipofosfatemia ligada ao X em crianças de um a quatro anos.

A pontuação total do RSS na semana 40 foi reduzida em 59%, com uma variação da média dos MQ de - 1,7 (IC95% -2,03 a -1,44). As médias dos escores totais do RSS foram de 2,9 (DP \pm 1,37) na linha de base e 1,2 (IC95% 0,87 a 1,46) na semana 40. Os escores do RSS para o punho foram reduzidos em 59% (-0,77; EP \pm 0,101; $p < 0,0001$); na semana 40 e reduzidos em 58% (-0,96, EP \pm 0,057; $p < 0,0001$).

O tratamento com burosumabe por 40 semanas resultou em melhora significativa do raquitismo, conforme avaliado pelos escores do RGI-C. Todos os pacientes tratados apresentaram escores globais de RGI-C \geq +2 (escala de 7 itens, variando de -3 (piora grave) a +3 (melhora substancial/cura). Resultado favorável ao medicamento, demonstrando melhora da saúde óssea, demonstrando uma reversão substancial do raquitismo. As médias dos escores RGI-C na semana 40 foram [+2,3 (EP \pm 0,08)] para a avaliação global, [+2,3 (\pm 0,11)] para avaliação do punho e [+2,2 (\pm 0,15)] para a avaliação de joelho ($p < 0,0001$). Os valores máximos para a pontuação do RGI-C em termos globais, punho e joelho foram +2,7; desta forma nenhum paciente teve uma pontuação de +3, o que indicaria a reversão completa ou quase completa do raquitismo.

A segurança e tolerabilidade do burosumabe mostrou-se favorável. Não foram demonstradas alterações clinicamente significativas tais como calcificação ectópica, síndrome das pernas inquietas, níveis séricos de cálcio e paratormônio, parâmetros hematológicos ou bioquímica da urina (razões entre cálcio, fósforo e creatinina). Nenhuma anormalidade foi observada em exames de ultrassonografia renal.

Neste estudo de fase II em crianças de um a quatro anos, o burosumabe foi capaz de elevar as concentrações séricas de fósforo e 1,25(OH)2D, reduzir o nível sérico de fosfatase alcalina e melhorar significativamente os escores de gravidade do raquitismo, avaliados pelo RSS e RGI-C. Ainda, exibiu bom perfil de toxicidade e semelhante ao descrito em outros estudos, reiterando assim sua eficácia e segurança no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X.

Portale et al. 2019; (08)

Este estudo é uma extensão do realizado por Insogna et al. (2018) (25). Os 134 adultos com XLH tiveram seu tratamento continuado após a semana 24, até a semana 48, na dose de 1 mg/kg. O grupo que usou o burosumabe continuou o uso, enquanto o grupo tratado com placebo passou a receber burosumabe a partir da semana 24, na mesma

dose do outro grupo. Os dados da população e os critérios de inclusão e exclusão seguiram os mesmos princípios do estudo inicial.

No grupo tratado com burosumabe, a proporção de fraturas totalmente cicatrizadas no grupo de tratamento continuado foi de 20,0%, 43,1%, 50,8% e 63,1% nas semanas 12, 24, 36 e 48, respectivamente. Na semana 48, 80,0% das fraturas e pseudofraturas observadas na linha de base foram curadas totalmente (63,1%) ou parcialmente (16,9%); 9,2% não foram cicatrizadas e 10,8% não foram avaliados porque não foram obtidas as radiografias de acompanhamento. No grupo que iniciou o tratamento com placebo, 38 (57,6%) apresentaram um total de 91 fraturas não cicatrizadas (n=13) ou pseudofraturas (n=78). Durante a administração do placebo, apenas 7,7% das fraturas e pseudofraturas foram totalmente curadas nas semanas 12 e 24. Após a transição para o burosumabe, 23,1% e 35,2% das fraturas e pseudofraturas foram totalmente curadas nas semanas 36 e 48, respectivamente. Na semana 48, 74,8% das fraturas e pseudofraturas observadas na linha de base foram curadas totalmente (35,2%) ou parcialmente (39,6%); 12,1% não foram cicatrizadas e 13,2% não foram avaliados porque não foram obtidas as radiografias de acompanhamento.

O estudo demonstrou que em pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao X, o tratamento continuado com burosumabe foi bem tolerado, levando à correção sustentada dos níveis séricos de fósforo, à cicatrização contínua de fraturas e pseudofraturas e à melhora sustentada das principais deficiências osteomusculares.

Insogna et al.2018; (CL-303) (25)

O estudo avaliou a eficácia e segurança de burosumabe no tratamento de pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao X.

Este estudo de fase III, multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado, incluindo 134 pacientes adultos com XLH, o uso de burosumabe mostrou eficácia e a segurança no tratamento do raquitismo, na recuperação da homeostase do fósforo, na redução da rigidez articular, no aumento dos níveis séricos de marcadores de remodelamento ósseo e na melhora da consolidação de fraturas e pseudofraturas.

Cerca de 94% dos pacientes no grupo burosumabe → burosumabe atingiu níveis séricos de fósforo acima do limite mínimo da normalidade nos pontos médios dos intervalos de dose até a Semana 24, em comparação com apenas 7,6% dos pacientes no grupo placebo ($P < 0,0001$). Nesse grupo, o aumento concentrações séricas de fósforo atingiu a normalidade já na semana 1 e lá permaneceu durante todo o período de tratamento. No grupo placebo → burosumabe, as concentrações de fósforo não mudaram notavelmente até que os pacientes mudaram para o tratamento com burosumabe na semana 24, permanecendo na normalidade até a semana 48.

No geral, os EAs mais comumente observados ($\geq 15\%$) nos grupos usando burosumabe foram: artralgia (23,9%), nasofaringite (22,4%), dor de cabeça (20,1%) e dor nas costas (16,4%). Durante o período de extensão do tratamento, um total de 13 pacientes apresentou EAs graves: 8 no grupo placebo → burosumabe (pré-síncope, palpitações, artralgia, estenose da coluna cervical, diminuição da amplitude de movimento articular, doença periodontal, pseudoartrose e hematoma subdural) e 5 pacientes do grupo burosumabe → burosumabe (coletíase, colite, náusea / vômito

pós-operatório, mielopatia / estenose da coluna vertebral e dor musculoesquelética). Nenhum dos EAs graves foi avaliado como relacionado ao medicamento do estudo ou que tenha causado a interrupção do tratamento, assim como não houve risco de vida ou morte.

Insogna et al. 2019; (CL-304) (26)

O estudo investigou o efeito do burosumabe no tratamento nos índices histológicos e histomorfométricos da osteomalácia em pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X.

Após 48 semanas de tratamento, foi observada a cicatrização da osteomalácia em 10/14 pacientes, como demonstrado pela diminuição da relação OV/BV de uma pontuação média de 26% (DP ±12,4) na linha de base para 11% (±6,5), uma variação de -57%. O valor de O.Th (espessura dos osteoides) declinou em 11 pacientes de uma média de 17 (±4,1) micrômetros para 12 (±3,1) micrômetros, uma variação de -33%. O MLt (tempo de latência para a mineralização) declinou em 6 pacientes, de uma média de 594 (±675) dias para 156 (±77) dias, uma variação de -74%.

Os resultados de segurança foram relatados para todos os indivíduos que completaram pelo menos 48 semanas de tratamento. Todos os indivíduos apresentaram pelo menos um evento adverso, mas nenhum deles foi considerado grave. Ao normalizar a homeostase do fosfato, o tratamento com burosumabe melhorou significativamente a osteomalácia em adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, o que explica a melhora da cicatrização de fraturas e de complicações esqueléticas.

A avaliação do risco de viés dos estudos foi realizada utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool (Rob 2)*. Na análise dos estudos incluídos com a utilização da ferramenta RoB 2 (Figura 2) os domínios que receberam classificação de alto risco de viés foram o processo de randomização, relato seletivo e mensuração do desfecho. Os outros domínios foram classificados como baixo risco de viés, contudo o viés geral deve ser interpretado com cautela, já que a maior parte foi classificado como alto risco.

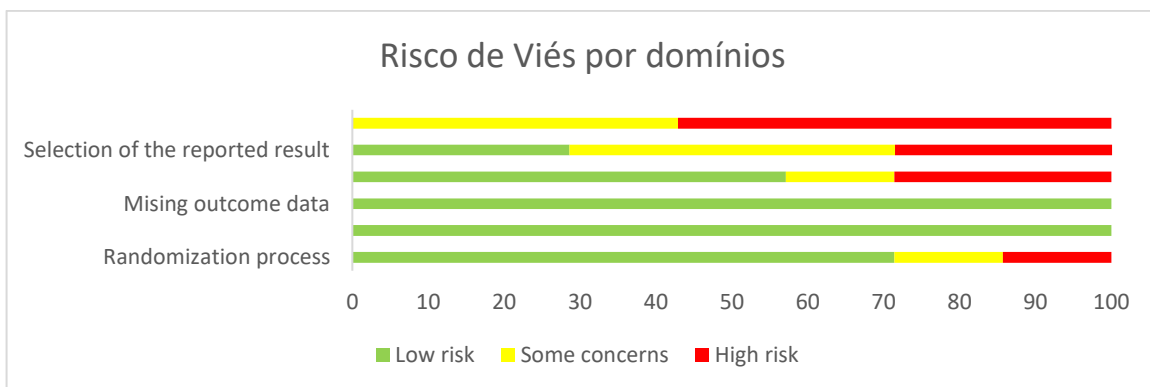


Figura 2. Avaliação do risco de viés dos Estudos com utilização da ferramenta RoB 2 da Cochrane, apresentado como porcentagens.

Conclusões sobre a evidência clínica

Como os estudos incluídos são de fase 2 e 3 e o medicamento burosumabe é uma droga nova no mercado, há poucas evidências robustas de benefício clínico e segurança para uso em pacientes com HLX pois os estudos têm limitações inerentes as suas fases e a natureza das comparações realizadas e todos possuem riscos de moderado a alto de vieses. Quatro dos seis estudos não envolviam a comparação do burosumabe a um grupo controle. Somente Iemel et al., 2019 comparou o medicamento a terapia convencional em crianças de 1 a 12 anos e Insogna et al., 2018 comparou a tecnologia ao placebo em 134 adultos. A variabilidade de desfechos primários nos estudos incluídos e de diferentes comparadores foram decisivos para a opção de não apresentarmos as evidências globais. Por serem estudos heterogêneos e com populações variadas não foi conveniente agrupar os estudos por desfechos.

A análise conjunta dos estudos mostra melhora dos pacientes com HLX em uso de burosumabe em relação aos que utilizam o tratamento com fosfato e vitamina D, o único disponível para essa doença. Especialmente nos estudos em pediatria os benefícios clínicos foram maiores e justamente nessa população em fase de crescimento ósseo é importante o controle visando a melhora nas condições clínicas anteriormente descritas.

Com relação a efeitos adversos, não houve eventos graves, sendo os mais relatados são relacionados ao local da injeção. Importante destacar que o uso do fosfato e vitamina D causam frequentes desconfortos quando administrados aos pacientes, especialmente na população pediátrica.

O conjunto das evidências permite concluir que, apesar das poucas evidências disponíveis, há superioridade do burosumabe em comparação com o tratamento padrão, especialmente na população pediátrica, com confiabilidade global baixa. Os estudos realizados possuem um alto risco de viés. Apesar da expectativa de que o medicamento possa contribuir para progressão mais lenta da doença ou para melhora do prognóstico, a evidência disponível é bastante incipiente. É importante ressaltar ainda a gravidade do quadro das crianças e adultos incluídos nos estudos (moderada a grave), o que dificulta a extrapolação para pacientes do mundo real e pode superestimar os benefícios do medicamento.

Importante destacar que por ser uma doença vitalícia que afeta a qualidade de vida dos pacientes é importante buscar tratamentos efetivos que melhorem a condição clínica dos mesmos. Os estudos foram financiados pela indústria que produz o medicamento e todos apresentaram pelo menos um risco de viés, sendo o mais frequente a falta de cegamento dos participantes.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Avaliação econômica

Foi realizada modelagem de análise de custo-efetividade (CE), baseado em um modelo global enviado pelo demandante, na perspectiva do SUS, considerando duas populações-alvo: pacientes pediátricos (1 a 17 anos) e adultos (idade ≥ 18 anos), acometidos por hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, devidamente diagnosticados. Os modelos

foram construídos em uma planilha MS Excel com base em uma estrutura de *Markov* com horizonte temporal de vida toda. Os modelos de CE produziram resultados calculados em função do tempo de vida dos pacientes, a partir da idade de início da simulação. A expectativa de vida foi simulada com base em Tábuas de Mortalidade do IBGE por sexo e idade. A intervenção avaliada foi o burosumabe e o controle foi o tratamento convencional com a utilização de fosfato e vitamina D para HLX.

As incertezas dos modelos foram avaliadas por análise determinística com adição de uma análise de sensibilidade probabilística por simulação de Monte Carlo. A modelagem foi dividida nas duas populações (pediátrica e adulta) com base na utilização do tratamento com fosfato e vitamina D, entre outros fatores.

Os pacientes pediátricos ingressam no modelo a qualquer momento na faixa de idade (1 a 17 anos) e enquanto não completam 18 anos. Os ciclos de Markov são executados na forma apresentada do lado esquerdo da Figura 3, com transições bidirecionais entre estados de RSS alto ($\geq 1,5$) e RSS baixo ($< 1,5$). Ao completar 18 anos, tais pacientes prosseguem com os tratamentos (burosumabe ou tratamento com fosfato e vitamina D) até o final de suas vidas, porém as transições entre estados de saúde (e seus efeitos na qualidade de vida) passam a ser aquelas próprias da fase adulta. Os pacientes adultos ingressam diretamente nos ciclos de estados de saúde “vivo sem fraturas”, “vivo com fraturas” e “morte” (Figura 3). Tanto os adultos, quanto as crianças após completar 18 anos, são impedidos de transitar para os estados de saúde próprios do período infantil. Em ambos os casos podem ocorrer transições absorventes para a morte e os pacientes são simulados até 76,7 anos, que é a expectativa de vida atual da população brasileira (29).

Para os pacientes pediátricos o modelo assumiu a premissa de que os mesmos receberão tratamento contínuo desde a idade de ingresso até os 18 anos, usando a dose média de 0,86 mg/kg de Burosumabe com base no ensaio clínico Imel EA, et al (21); e 30 mg/Kg/dia (fosfato) e 0,25 mcg/Kg/dia50 (vitamina D) por VO, de acordo com o mesmo ensaio clínico.

Para os pacientes adultos maiores de 18 anos a dose assumida pelo modelo do burosumabe foi de 0,96 mg/Kg no 1º ciclo, 0,94 mg/Kg no 2º ciclo e 0,90 mg/Kg nos ciclos subsequentes, conforme o ensaio clínico de Insogna KL et al. 2018, (25). O modelo também assume a premissa de que 4,05% dos pacientes abandonam o tratamento em algum momento, com base no mesmo ensaio clínico. Para o fosfato, a dose assumida foi de 30 mg/Kg/dia e 0,25 mcg/Kg/dia para vitamina D por via oral (VO), de acordo com o ensaio clínico CL303 (25); entre os adultos, o modelo assume a premissa de que 73,13% e 81,34%, respectivamente, fazem uso desses tratamentos, enquanto os demais não os utilizam, conforme foi observado no estudo de Insogna et al., 2018 (25). O peso corporal para os adultos foi definido como sendo de 55 kg.

Os custos diretos considerados foram: preços coletados para preparações magistrais à base de fósforo, preços de medicamentos à base de calcitriol; preços de Crysvida (burosumabe) para cada apresentação comercial, procedimentos associados à monitorização de pacientes com HLX; dispositivos e procedimentos usados no apoio à mobilidade; medicamentos mais comumente usados para o controle da dor em adultos; procedimentos cirúrgicos frequentes em pacientes com HLX; custos associados ao tratamento de fraturas e problemas odontológicos e custos com cuidados terminais. Também foram considerados custos indiretos (Quadros 2 e 3).

Quadro 2.: Procedimentos e custos associados ao monitoramento de pessoas com HLX

Código SIGTAP – Procedimento	Valor	Frequência
CONSULTA MÉDICA (01.01.03.002-9 - VISITA DOMICILIAR/INSTITUCIONAL POR PROFISSIONAL DE NÍVEL SUPERIOR)	R\$ 10,00	a cada 6 meses
02.02.01.047-3 - DOSAGEM DE GLICOSE	R\$ 1,85	a cada 3 meses
02.02.01.043-0 - DOSAGEM DE FOSFORO	R\$ 1,85	a cada 3 meses
02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO	R\$ 1,85	a cada 3 meses
02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA	R\$ 1,85	a cada 3 meses
02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA	R\$ 2,01	a cada 3 meses
02.02.06.027-6 - DOSAGEM DE PARATORMONIO	R\$ 43,13	a cada 3 meses
CÁLCIO URINÁRIO (02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO)	R\$ 1,85	a cada 3 meses
CREATININA URINÁRIA 02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA	R\$ 1,85	a cada 3 meses
02.05.02.005-4 - ULTRASSONOGRAFIA DE APARELHO URINÁRIO	R\$ 24,20	a cada 3 anos
02.04.06.017-6 - RADIOGRAFIA PANORAMICA DE MEMBROS INFERIORES	R\$ 9,29	a cada 2 anos
CONSULTA ODONTOLÓGICA (01.01.02.004-0 - AÇÃO COLETIVA DE EXAME BUCAL COM FINALIDADE EPIDEMIOLÓGICA)	R\$ 5,00	a cada 6 meses
02.02.06.025-0 - DOSAGEM DE HORMONIO TIREOESTIMULANTE (TSH)	R\$ 8,96	a cada 3 meses
02.02.06.037-3 - DOSAGEM DE TIROXINA (T4)	R\$ 8,76	a cada 3 meses
02.02.06.039-0 - DOSAGEM DE TRIIODOTIRONINA (T3)	R\$ 8,71	a cada 3

Fonte: material apresentado pelo demandante

Quadro 3. Dispositivos e procedimentos utilizados para apoio à mobilidade

Código SIGTAP - Dispositivo / Procedimento	Valor
07.01.02.065-2 - BENGALA DE 4 PONTAS	R\$ 49,90
07.01.01.013-4 - MULETA AXILAR TUBULAR EM ALUMÍNIO REGULÁVEL NA ALTURA (PAR)	R\$ 79,95
07.01.01.001-0 - ANDADOR FIXO / ARTICULADO EM ALUMÍNIO COM QUATRO PONTEIRAS	R\$ 130,00
07.01.01.002-9 - CADEIRA DE RODAS ADULTO / INFANTIL (TIPO PADRÃO)	R\$ 571,90
03.02.05.002-7 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS	R\$ 4,67

Fonte: material apresentado pelo demandante

Além desses procedimentos foram considerados procedimentos cirúrgicos frequentes em pacientes com HLX. Muitos deles são tratados cirurgicamente para a correção de deficiências tais como geno valgo e geno varo, além de distúrbios adquiridos em função da doença, tais como osteoartrites de joelho e quadris e entesopatias, além de outras complicações de maior gravidade (Quadro 4).

Quadro 4. Procedimentos cirúrgicos frequentes em pacientes com HLX

Procedimento	Valor médio
04.08.06.019-0 - OSTEOTOMIA DE OSSOS LONGOS EXCETO DA MÃO E DO PÉ	R\$ 1.659,16
04.08.04.012-2 - EPIFISIODESE DO TROCANTER MAIOR DO FÊMUR	R\$ 889,05
04.08.04.013-0 - EPIFISIODESE FEMORAL PROXIMAL IN SITU	
04.08.04.004-1 - ARTROPLASTIA DE QUADRIL (NÃO CONVENCIONAL)	R\$ 4.518,52
04.08.05.006-3 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DO JOELHO	R\$ 6.093,20

Fonte: material apresentado pelo demandante

Devido ao raquitismo, as fraturas ósseas são problemas frequentes entre os pacientes com HLX e não há uma localização predominante (membros superiores ou inferiores). Para a ACE o demandante obteve os custos médios desses eventos associados aos CID-10 M80.8 – Outras osteoporoses com fratura patológica e M80.9 – Osteoporose não especificada com fratura patológica. Outro problema constante dos pacientes com HLX é a ocorrência frequente de problemas odontológicos, com abscessos e cáries dentárias. Na ocorrência deste tipo de evento, os valores de reembolso praticados pelo SUS são bastante semelhantes, e assim o demandante utilizou o código 03.07.02.008-8 - RETRATAMENTO ENDODÔNTICO EM DENTE PERMANENTE BI-RADICULAR, com um valor unitário de R\$ 5,71 por cada tratamento.

Foram considerados para a análise de custo-efetividade medicamentos para tratamento da dor crônica, dois medicamentos que são frequentemente usados para dores de natureza ortopédica e que são fornecidos pelo sistema público de saúde, o paracetamol e tramadol. O cálculo dos valores do preço foi feito semelhante ao realizado para os outros medicamentos (Preço Fábrica isento de impostos e com a aplicação do CAP e com um ano correspondendo a 365 dias) (Quadro 5).

Quadro 5. Medicamentos utilizados para o tratamento da dor

Medicamento	Preço/unidade	Preço/dia	Preço/ano
Paracetamol cpr 750 a cada 6 horas (Tylenol®)	R\$ 0,90	R\$ 3,60	R\$ 1.314,00
Tramadol cápsulas 50 mg a cada 6 horas (Tramal®)	R\$ 3,66	R\$ 14,62	R\$ 5.337,76

Os escores utilizados no modelo para a população pediátrica dependem dos estados do RSS e variam conforme a idade. Os inputs de utilidade foram baseados nos valores relatados no relatório de avaliação do NICE sobre o Crysvida® para tratamento da XLH e foram utilizados os valores validados pelo Evidence Review Group (ERG) (30). Para a população adulta, um valor fixo de 0,648 foi considerado como escore de utilidade para todos os pacientes portadores de XLH, com base na publicação de Forestier-Zhang et al., (2016) (31). Esse escore pode ser afetado pela existência de fraturas e pelo tratamento recebido.

A RCEI (Razão de Custo-Efetividade Incremental) foi apresentada em termos de custo por anos de vida ajustados por qualidade (QALY-*Quality Adjusted Life Years*) ganho e o custo por anos de vida (LY *Life Years*) ganhos. O modelo também apresentou análises de sensibilidade determinísticas, com a simulação de mais de trinta opções de modelagem e cenários com resultados em forma de tabelas e gráficos de Tornado, assim como análises de sensibilidade probabilísticas com seus respectivos gráficos de dispersão e gráficos de aceitabilidade.

O modelo de cuidados com os pacientes de HLX que serviu como referência para a construção deste modelo de ACE foi construído com a aliança de informações provenientes dos ensaios clínicos realizados com o burosumabe e dados obtidos de protocolos adotados no Reino Unido (30) e Canadá. Por tratar-se de uma doença ultrarrara muitas diretrizes de tratamento não englobam o uso do burosumabe. Além disso, o uso de fosfato e vitamina D, embora adotado em muitos cenários (incluindo o Brasil), carece de estudos adequados até mesmo para definir a dose ideal. A maioria do conhecimento até o momento provém de estudos observacionais e consensos. A maior parte das premissas e valores aplicados neste modelo derivam dos ensaios clínicos do PTC, de estudos epidemiológicos (p.ex., peso e expectativa de vida a população brasileira) e de dados provenientes de protocolos locais (p.ex., Menezes et al (2004) (14) e internacionais (p.ex., Carpenter et al (2011) (32) e NICE (2018) (30), entre outras fontes. Em algumas situações, as premissas foram criadas e/ou validadas por consulta a especialistas (p.ex., custos indiretos) (Figura 3).

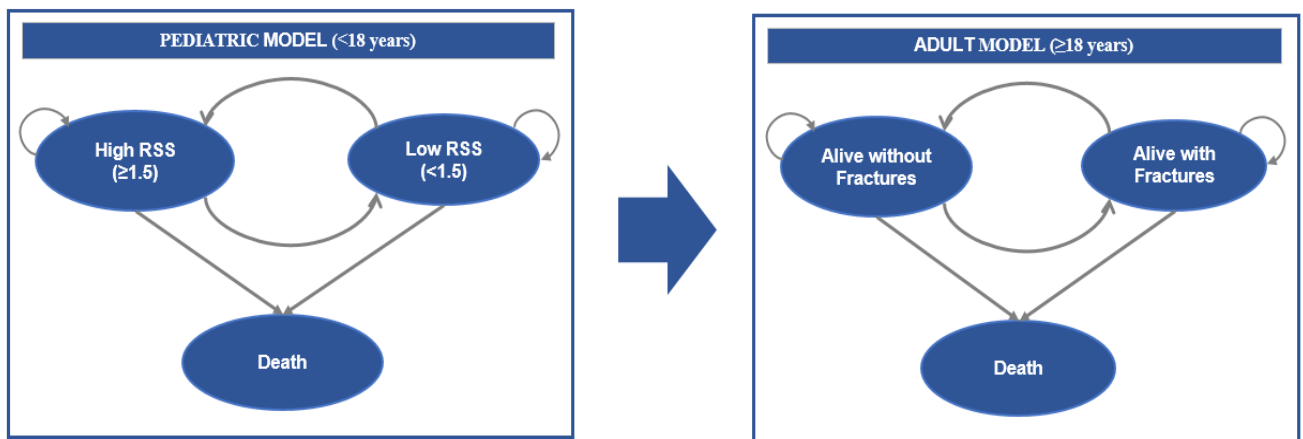


Figura 3. Estrutura geral do modelo de custo-efetividade para HLX

Na análise de pacientes pediátricos, os pacientes transitam entre estados de saúde denominados RSS alto e RSS baixo. Esta denominação refere-se ao Rickets Severity Score (RSS), sistema de avaliação da gravidade e prognóstico de desfechos do raquitismo criado em 2019 por Thacher et al (33) e usado no acompanhamento de acometidos pela XLH. Os escores de RSS podem atingir um limite de 10 pontos (4 para o punho e 6 para o joelho), sendo que os valores maiores se relacionam com doença mais grave. Indivíduos com RSS mais alto (escore ≥1,5) apresentam características clínicas mais graves, incluindo crescimento prejudicado, menor capacidade de caminhar, dor autorreferida mais intensa e pior escore de função física do que indivíduos com escore < 1,5.

Diferentes probabilidades de transição foram consideradas no modelo em pacientes pediátricos e adultos. Enquanto os pacientes têm menos de 18 anos, eles transitam entre os diferentes estados de saúde correspondentes ao RSS baixo ou ao RSS alto, de acordo com as probabilidades (diferentemente dos adultos, que transitam entre estados de fraturas). As probabilidades no modelo em pacientes pediátricos usaram a combinação de dados de vários estudos para aumentar o tamanho da amostragem e gerar estimativas mais robustas.

Para os pacientes adultos as probabilidades de transição entre os estados foram calculadas com base na porcentagem de pacientes com fraturas na linha de base, na porcentagem de pacientes que desenvolvem novas fraturas e na probabilidade de cicatrização da fratura, conforme dados oriundos do estudo de Insogna KL, et al.(25)

Os escores de utilidade na simulação da população pediátrica, dependem dos estados do RSS e variam conforme a idade. Os valores de utilidade foram baseados nos valores relatados no relatório de avaliação do NICE sobre o Crysvida® para tratamento da HLX e foram utilizados os valores validados pelo Evidence Review Group (ERG) (30)

Para a população adulta, um valor fixo de 0,648 foi considerado como escore de utilidade para todos os pacientes portadores de HLX, com base na publicação de Forestier-Zhang et al (2016) (31). Esse escore pode ser afetado pela existência de fraturas e pelo tratamento recebido. Uma redução no valor de -0,108 no escore de utilidade foi aplicado para cada evento de fratura que os pacientes experimentaram, com base no estudo de Kanis et al (2004) (34). Essa redução é aplicada ao escore de utilidade no primeiro ano após o evento de fratura e a cada evento desse tipo por paciente (Quadro6).

Quadro 6. Resultados da Análise de Custo-Efetividade determinística em pediatria

	Burosumabe	Fosfato e Vitamina D	Diferença
Custos Totais	R\$ 7.045.132,28	R\$ 261.372,13	R\$ 6.783.760,15
Anos de Vida	19,7	19,7	0
QALYs	15,0	12,2	2,8
RCEI	R\$ 2.401.312,64 / QALY		

Legenda: QALY = Quality-Adjusted Life Years (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade); RCEI = Razão de Custo-Efetividade Incremental

A execução de uma análise probabilística com 5.000 iterações (repetições) mostrou valores bastante próximos dos resultados da análise determinística, com RCEI probabilístico de R\$ 2.872.944,78 / QALY (Figura 4).

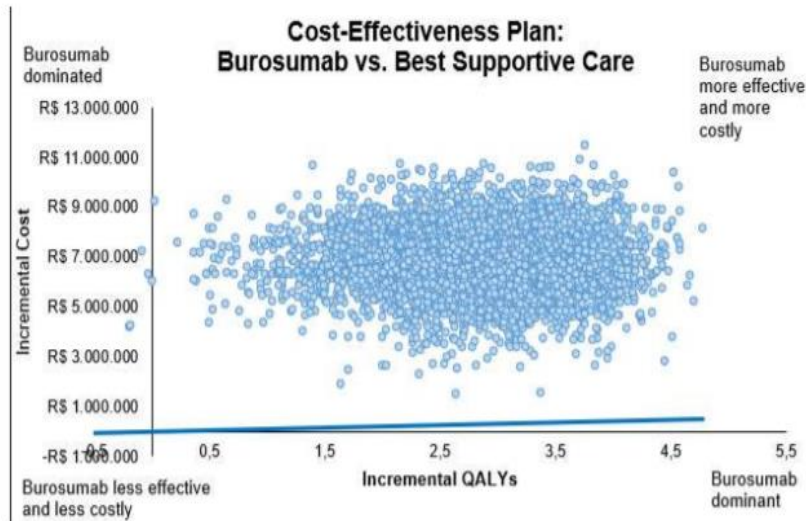


Figura 4. Gráfico de dispersão de custos incrementais versus QALYs incrementais - pediatria

Fonte: material do demandante

Os resultados do gráfico de dispersão dos dados para a análise probabilística mostram uma significativa robustez para o custo incremental, com a maioria dos valores situados próximos à faixa da média (R\$ 6.838.833,17) e mediana (R\$ 6.791.830,20). Em relação ao incremento de QALYs, há de se considerar que os pacientes pediátricos são "acompanhados" no modelo por toda a vida, com ciclos de 6 meses e passando para a fase adulta, com outra metodologia de avaliação de QALYs nessa fase. Além disso, mesmo com esse amplo espectro de transições, apenas 3 simulações resultaram em valores negativos para QALY, enquanto a maioria se distribuiu na faixa da média (2,86) e mediana (2,92); além disso, uma parcela significativa situou-se acima desses valores. Tais resultados mostram que, na comparação com o tratamento com fosfato e vitamina D, o burosumabe oferece benefícios significativos para a saúde dos pacientes.

O demandante realizou análises de sensibilidade univariada usando a metodologia aplicada à análise determinística. Foram simulados mais de 30 cenários diferentes para avaliar o impacto de variações em parâmetros que podem influenciar as decisões baseadas no RCEI de burosumabe *versus* tratamento com fosfato e vitamina D. Os 5 parâmetros cuja variação, nos limites mencionados a seguir, geram maior impacto no valor do RCEI foram: 1- sensibilidade do RCEI à variação de $\pm 10\%$ no escore de utilidade de RSS baixo: essa variação leva a mudança dos benefícios de 2,83 QALYs (caso-base) de 2,23 até 3,42 QALYs; portanto, o aumento dos escores de utilidade e a redução no escore RSS implicam em redução do RCEI, por resultar em melhor qualidade de vida; 2- sensibilidade da RCEI à idade de início do tratamento: a idade do paciente pediátrico ao início do tratamento foi variada, indo de 1 ano até um máximo de 13 anos, o que levou a um aumento do valor do custo incremental e, conseqüentemente, da RCEI; 3- descontinuação do tratamento com burosumabe aos 16 anos de idade: foi assumida a descontinuação de tratamento aos 16 anos, sendo mantidos os benefícios clínicos ganhos até essa descontinuação. Esse limite de idade de 16 anos para término do tratamento foi uma premissa criada pelo NICE, por considerar que o crescimento ósseo cessa aos 16 e 14 anos em rapazes e meninas, respectivamente; 4- sensibilidade da RCEI à variação de $\pm 10\%$ no escore de utilidade do RSS alto: tal

ensaio leva a observar uma variação no número de QALYs, os quais são iguais a 2,83 no caso-base e variam de 3,22 até 2,43 QALYs, afetando o valor do RCEI; fim do desconto automático de 30% no preço de burosumabe após 10 anos: foi simulada a hipótese de que o burosumabe não tenha seu preço reduzido em 30% após 10 anos de uso, sendo que manter esse desconto é considerada a opção no caso-base (Quadro 7).

Para a análise determinística envolvendo a população adulta (≥ 18 anos), a análise de custo-efetividade assumiu, por condição default, que os pacientes iniciam o tratamento com uma idade média de 40 anos, valor que corresponde à idade média dos pacientes que foram avaliados no estudo de Insogna et al (25).

Quadro 7. Resultados da Análise de Custo-Efetividade determinística em pacientes adultos

	Burosumabe	Fosfato e Vitamina D	Diferença
Custos Totais	R\$ 4.763.833,31	R\$ 429.727,51	R\$ 4.334.105,80
Anos de Vida	16,6	16,6	0
QALYs	10,7	9,0	1,7
RCEI	R\$ 2.534.873,52 / QALY		

Legenda: QALY = Quality-Adjusted Life Years (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade); RCEI = Razão de Custo-Efetividade Incremental

A execução de uma análise probabilística com 5.000 iterações (repetições) mostrou valores bastante próximos dos resultados da análise determinística, com um RCEI de R\$ 2.599.211,18 / QALY (Figura 5).

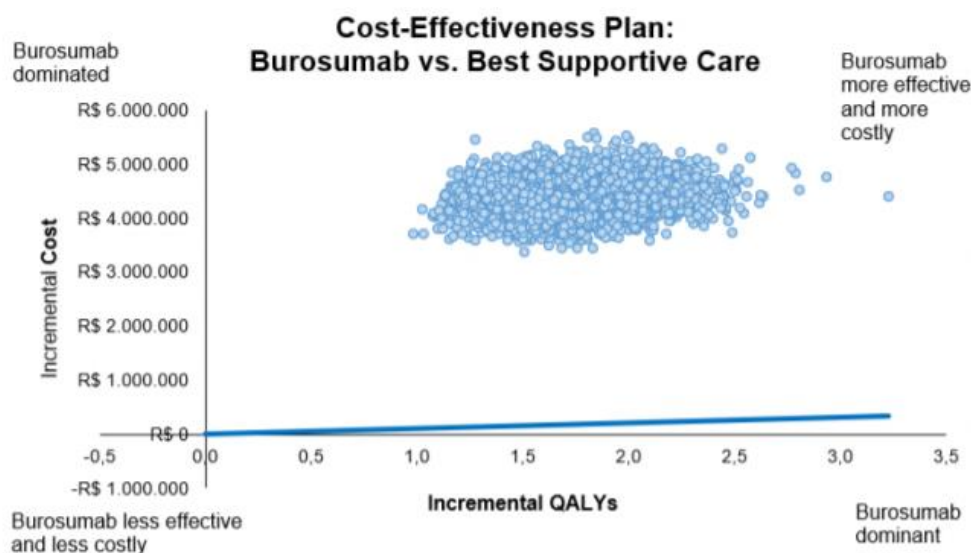


Figura 5. Gráfico de dispersão de custos incrementais versus QALYs incrementais – adultos

Fonte: Material do demandante

Para a população adulta foi realizada também análises de sensibilidade univariada usando a metodologia aplicada à análise determinística, simulando mais de 30 cenários diferentes para avaliar o impacto de variações em parâmetros que podem influenciar as decisões baseadas na RCEI de burosumabe versus tratamento com fosfato e

vitamina D. Os 5 parâmetros cuja variação geraram maior impacto no valor do RCEI foram Sensibilidade da RCEI à idade de início do tratamento; manutenção dos benefícios após a descontinuação do tratamento aos 16 anos; considerar que 100% dos pacientes adultos tenham fraturas na linha de base do tratamento; variação das taxas de descontinuação do tratamento; sensibilidade da RCEI à variação em $\pm 10\%$ da frequência de pacientes com fraturas ao início do tratamento. As características do estudo elaborado pelo demandante estão resumidas no quadro abaixo:

Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Burosumabe	Adequado
3. Comparador	Fosfato (sais de fósforo) e calcitriol (vitamina D ativa) ou não tratamento em parte dos adultos.	Adequado
4. População-alvo	Pacientes pediátricos e adultos com HLX confirmada em diagnóstico.	Adequado
5. Desfecho	Anos de Vida/ QALYs	Adequado
6. Horizonte temporal	Tempo de vida	Adequado
7.	6 meses	Adequado
8. Duração de cada ciclo		
9. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
10. Perspectiva	SUS	Adequado
11. Modelo	Modelo é construído em uma planilha MS Excel com base em uma estrutura de Markov.	Adequado para o modelo pediátrico. Para o modelo adulto foram considerados apenas fraturas para a mudança dos estados de transição e há outras complicações associadas que poderiam ter sido definidas como modificações de estados de saúde já que cirurgias corretivas, tratamentos dentários podem ter impacto considerável na qualidade de vida do paciente adulto.
12. Tipos de custos	Diretos e indiretos	Adequado
13. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Para pacientes pediátricos (1 a 17 anos) são 26 doses anuais com 0,8mg/Kg Para pacientes adultos são 13 doses anuais de 1mg/kg.	As doses foram calculadas com precisão, porém na prática podem ocorrer arredondamentos de doses e perda/aproveitamentos de frascos, particularmente em relação ao burosumabe
14. Busca por evidência	Revisão sistemática da literatura	Adequado
15. Origem dos dados econômicos	Tabela CMED (PMVG sem imposto), estimativas dos autores, Tabela SUS (SIGTAP). IBGE (para PIB per capita)	Os valores para formulações com fósforo foram obtidos em pesquisa de preços em farmácias de manipulações - As pressupostos dos autores com relação a dose média e número de ciclos são adequadas. - Com relação aos custos, a definição dos autores (PMVG s/ imposto) para o burosumabe, e medicamentos convencionais foram adequados.

		- Os autores consideraram reações adversas e eventos relacionados à doença e seu tratamento.
16. Origem dos dados de efetividade	Dados de Ensaios clínicos que avaliaram a intervenção e comparador. Diretrizes internacionais, DATASUS.	- Como vários dados foram retirados do DATASUS e não há registros detalhados de pacientes com HLX podem o número de procedimentos utilizados estarem abaixo do valor real. Foram feitas estimativas de número de procedimentos e eventos de acordo com os registros encontrados.
17. Razão de custo-efetividade incremental	Pacientes Pediátricos: RCEI de R\$ 2.401.312,64 / QALY Pacientes Adultos: RCEI de R\$ 2.534.873,52 / QALY	Adequado
18. Análise de sensibilidade	Determinística univariada	Globalmente, as análises de sensibilidade podem ser consideradas excessivamente superficiais.
19. Resultado das análises de sensibilidade	Resultados altamente sensíveis ao custo do medicamento, idade, variação de eventos.	Indisponibilidade de análises com cenários alternativos, ausência de estimativas reais de tratamento versus idade podendo implicar em subestimativas. Os dados da população brasileira são pouco conhecidos por tratar-se de doença rara o que pode impactar no modelo e suas análises de sensibilidade.

Conclusões sobre a análise de custo-efetividade

A Análise de Custo-Efetividade elaborada mostrou que, para a população de pacientes pediátricos com XLH, a comparação entre burosumabe versus o tratamento com fosfato e vitamina D resultou em uma RCEI de R\$ 2.401.312,64/QALY ganho, com um aumento de 2,8 QALYs por paciente. Para os pacientes adultos, o mesmo modelo mostra um RCEI de R\$ 2.534.873,52 / QALY ganho e um aumento de 1,7 QALYs por paciente. Os resultados mostram uma razoável robustez frente às características desta análise, já que o horizonte temporal é extenso (chegando a mais de 65 anos, não descontados, para a população pediátrica) e considerando que o método de avaliação dos benefícios clínicos proporcionados pelo tratamento (em ambos os braços) mudam de metodologia de transições quando os pacientes passam da fase pediátrica para a adulta. No entanto, no modelo para pacientes adultos há outras situações clínicas que poderiam gerar estados de saúde a serem consideráveis como cirurgias corretivas e tratamentos odontológicos que são bastante comuns nesses pacientes.

No modelo pediátrico uma das limitações é que o demandante considerou que os benefícios clínicos do uso do burosumabe se estenderiam por toda vida do paciente, porém os estudos que embasaram o modelo são de curta duração. Este medicamento por ser novo no mercado tem evidências clínicas frágeis devido ao tipo de estudo realizado até o momento, o que torna difícil avaliar a confiabilidade do modelo. Outro ponto a ser levantado é que a dicotomização do escore total RSS do modelo pediátrico não vem sendo utilizado na prática clínica e pode não refletir na vida real os benefícios encontrados no modelo.

OS valores de RCEI ultrapassam o limiar de valor proposto pela Organização Mundial da Saúde para países em desenvolvimento, sugerido como sendo de 3 vezes o PIB per capita (35). Apesar do Brasil não adotar um limiar de valor para considerar uma tecnologia de saúde como sendo custo-efetiva, o valor dessa tecnologia é significativamente elevado. Outro fator a considerar é que os métodos e critérios convencionais de avaliação do custo-efetividade são de difícil aplicação nas doenças raras e medicamentos órfãos, fato que vem sendo debatido mundialmente (36). Em vista de diversas incertezas dos dados reais da doença e da manutenção do benefício em mais longo prazo do burosumabe na vida do paciente, os valores de RCEI, apesar de elevados, podem estar subestimados.

Impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário, tendo como população alvo os pacientes pediátricos (1 a 17 anos) e adultos (18 a 60 anos) com HLX. Por não haver estatísticas brasileiras relativas ao número de indivíduos com HLX, o demandante usou referências internacionais para elaborar uma estimativa do número de potenciais usuários do tratamento. Dados internacionais referem a existência de uma faixa de prevalências que vai de 1 a 9 indivíduos com HLX por milhão de habitantes. O demandante optou por adotar uma prevalência de 4,5 casos/milhão de habitantes na população brasileira, que se situa num ponto médio dessa faixa de valores. No entanto, dadas as proporções da população brasileira esse valor pode estar subestimado fazendo com que a AIO tenha um valor abaixo da realidade. Os dados da população brasileira estratificada por idades foram obtidos a partir do IBGE para um horizonte temporal de 5 anos. Não foi inserido um cálculo de incidência por não haver informações exatas a respeito desse número para a XLH, o que pode ser outro fator a subestimar os dados (Quadro 9).

Quadro 9. Estimativa da população brasileira com HLX

Grupos	Ano				
	2021	2022	2023	2024	2025
Pediátricos	221	220	220	219	218
Adultos	569	573	574	577	579

Na AIO o demandante utilizou os custos médios de cada tipo de tratamento da HLX, obtidos com o auxílio de informações coletadas no modelo de Análise de Custo-Efetividade realizado, pois entendeu-se que estes refletem tais valores de uma forma mais adequada do que quaisquer outras formas de modelagem, até mesmo porque nenhuma das alternativas de tratamento requer uma dose de ataque e, portanto, os custos médios podem ser calculados a partir do primeiro ano.

O cálculo do impacto orçamentário foi estimado considerando o condicionamento de entrada do burosumabe em protocolos de tratamento da HLX. Foi elaborada uma análise inicial, chamada de cenário-base, considerando que 100% dos pacientes atualmente com HLX estão sendo tratados com fosfato e vitamina D e que para todos será efetuada a substituição deste tratamento por burosumabe, conforme mostra o quadro abaixo:

Quadro 10. Impacto Orçamentário da inclusão do Burosumabe cenário- base:

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
População pediátrica (1 a 17 anos)					
Número de indivíduos	221	220	220	219	218
Burosumabe	48.214.255,90	47.996.091,85	47.996.091,85	47.777.927,80	47.559.763,74
Fosfato e vitamina D	8.512.805,84	8.474.286,35	8.474.286,35	8.435.766,87	8.397.247,39
Impacto orçamentário	39.701.450,07	39.521.805,50	39.521.805,50	39.342.160,93	39.162.516,35
População adulta (18 a 60 anos)					
Número de indivíduos	569	573	574	577	579
Burosumabe	59.134.147,41	59.549.853,19	59.653.779,63	59.965.558,97	60.173.411,86
Fosfato e vitamina D	14.563.481,02	14.665.860,50	14.691.455,37	14.768.239,98	14.819.429,72
Impacto orçamentário	44.570.666,39	44.883.992,69	44.962.324,26	45.197.318,99	45.353.982,14
População total					
Impacto orçamentário	84.272.116,45	84.405.798,19	84.484.129,76	84.539.479,92	84.516.498,50

Obs: Valores financeiros em R\$

No cenário –base os impactos orçamentários em cinco anos foram:

- R\$ 197.249.738,34 para a população pediátrica (1 a 17 anos) apenas;
- R\$ 224.968.284,47 para a população adulta (18 a 60 anos) apenas;
- R\$ 422.218.022,81 para a população pediátrica e adulta.

O demandante entende que a premissa assumida no cenário-base não é realística, pois estima o número de pacientes com base em dados epidemiológicos. Deve ser considerado que no mundo real, o número de pacientes que será identificado e tratado provavelmente será menor do que as estimativas baseadas na proporção da população versus a prevalência. Com base nesse pressuposto, o demandante elaborou um cenário alternativo 1 que supõe que apenas 50% do número de pacientes pediátricos serão diagnosticados e tratados (por qualquer alternativa, seja burosumabe ou tratamento com fosfato e vitamina D). Para a população adulta, a premissa adotada é ainda mais conservadora, assumindo que não mais do que 30% dos pacientes serão tratados com o uso de uma ou outra alternativa (burosumabe ou fosfato e vitamina D) (Quadro 11).

Quadro 11. Impacto Orçamentário da inclusão do Burosumabe cenário alternativo 1:

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
População pediátrica (1 a 17 anos) – redução de 50%					
Número de indivíduos	111	110	110	110	109
Burosumabe	24.107.127,95	23.998.045,92	23.998.045,92	23.888.963,90	23.779.881,87
Fosfato e vitamina D	4.256.402,92	4.237.143,18	4.237.143,18	4.217.883,44	4.198.623,69
Impacto orçamentário	19.850.725,03	19.760.902,75	19.760.902,75	19.671.080,46	19.581.258,18
População adulta (18 a 60 anos) – redução de 70%					
Número de indivíduos	171	172	172	173	174
Burosumabe	17.740.244,22	17.864.955,96	17.896.133,89	17.989.667,69	18.052.023,56
Fosfato e vitamina D	4.369.044,31	4.399.758,15	4.407.436,61	4.430.471,99	4.445.828,92
Impacto orçamentário	13.371.199,92	13.465.197,81	13.488.697,28	13.559.195,70	13.606.194,64
Impacto orçamentário sob a população total ajustada					
Impacto orçamentário	33.221.924,95	33.226.100,55	33.249.600,03	33.230.276,16	33.187.452,82

Obs.: valores financeiros em R\$

Usando os valores do cenário alternativo 1, o valor total do impacto orçamentário (soma da população pediátrica e adulta) em 5 anos será equivalente a 39,3% do valor calculado no cenário-base, assim subdividido:

- R\$ 98.624.869,17 para a população pediátrica (1 a 17 anos) apenas;
- R\$ 67.490.485,34 para a população adulta (18 a 60 anos) apenas;
- R\$ 166.115.354,51 para a população pediátrica e adulta.

Um segundo cenário alternativo foi considerado para esta AIO, considerando a introdução gradual do burosumabe na terapêutica. O cenário alternativo 2 considera não apenas as hipóteses já assumidas no cenário alternativo 1, mas também que a adoção do burosumabe se fará de maneira gradual. Essa premissa foi adotada em função da hipótese de que a participação plena de burosumabe no market share depende de vários fatores, tais como disponibilização de recursos (financeiros, tecnológicos e logísticos), geração e implementação de protocolos e treinamento dos especialistas, entre outros. Este cenário considera que a expansão do market share do burosumabe inicia com 20%, substituindo o uso do tratamento com fosfato e vitamina D e vai crescendo até atingir 100% de substituição no 5º ano. Os resultados da aplicação dessas premissas à análise de impacto orçamentário estão descritos abaixo:

Quadro 12. Impacto Orçamentário da inclusão do Burosumabe cenário alternativo 1:

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Market share	20%	40%	50%	75%	100%
População pediátrica					
Número de pacientes	111	110	110	110	109
Burosumabe	4.821.425	9.599.218	11.999.022	17.916.722	23.779.881
Fosfato e vitamina D – remanescentes	3.405.122	2.542.286	2.118.572	1.054.471	0
Fosfato e vitamina D - evitados	851.281	1.694.857	2.118.572	3.163.413	4.198.624
Impacto orçamentário	7.375.267	10.446.647	11.999.023	15.807.781	19.581.258
População adulta					
Número de pacientes	171	172	172	173	174
Burosumabe	3.548.048,84	7.145.982,38	8.948.066,94	13.492.250,77	18.052.023,56
Fosfato e vitamina D - remanescentes	3.495.235	2.639.855	2.203.718	1.107.618	0
Fosfato e vitamina D - evitados	873.809	1.759.903	2.203.718	3.322.854	4.445.829
Impacto orçamentário	6.169.475	8.025.934	8.948.067	11.277.015	13.606.195
População total					
Impacto orçamentário	13.544.743	18.472.581	20.947.090	27.084.796	33.187.453

Obs.: valores financeiros em R\$

No cenário alternativo 2, o valor total do impacto orçamentário em 5 anos será equivalente a 68% do calculado no cenário 1 e de apenas 27% daquele calculado no cenário-base, assim subdividido:

- R\$ 65.209.976,69 para a população pediátrica (1 a 17 anos) apenas;
- R\$ 48.026.685,80 para a população adulta (18 a 60 anos) apenas;
- R\$ 113.236.662,49 para a população pediátrica e adulta.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado pelo cálculo utilizado na população-alvo e por não ter considerado a incidência da doença ao longo dos anos. Além disso, provavelmente a utilização do medicamento ao ser incorporado seja maior que a disseminação proposta no cenário 1 e 2.

Quanto aos custos utilizados na análise, cabem considerações realizadas sobre o estudo de custo-efetividade, havendo alto risco de custos subestimados. Os custos com o tratamento podem sofrer alterações condicionadas a eventos adversos que não foram descritos na análise detalhadamente.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Até o momento o burosumabe foi aprovado pela EMA – European Medicines Agency (37) na Europa para uso em crianças e adolescentes e as aprovações apresentadas a seguir referem-se a essa população. Há solicitação de aprovação da ampliação de uso em pacientes adultos, porém está em fase de análise junto a essa autoridade regulatória.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Reino Unido) (30):

Em relação ao burosumabe, a recomendação central do NICE foi favorável ao uso para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao X (HLX) em crianças com 1 ano de idade ou mais e em jovens com ossos em crescimento, com evidência radiográfica de doença óssea. O NICE considerou que as evidências dos ensaios clínicos disponíveis sugeriam que o burosumabe oferece benefícios clínicos a curto prazo em crianças entre 1 e 12 anos. Espera-se que haja algum benefício ao longo da vida para as pessoas que tomam burosumabe, prevenindo danos ósseos irreversíveis, o que poderia levar a menos dor e uma melhor qualidade de vida conforme as pessoas envelhecem. Existem incertezas na evidência clínica (incluindo a falta de evidência em jovens com idades entre 13 e 17 anos e nas consequências a longo prazo da doença óssea progressiva e sintomas metabólicos contínuos da HLX, que não seriam afetados pelo burosumabe). No entanto, é provável que o burosumabe forneça benefícios clínicos importantes para pessoas com XLH.

Embora reconhecendo as incertezas, o comitê considerou que, ao contabilizar os ganhos incrementais no QALY e levar em conta outros benefícios do burosumabe que não foram capturados na análise econômica realizada (incluindo a necessidade reduzida de cirurgia e efeitos além dos benefícios diretos à saúde), o burosumabe representa um uso econômico de recursos do NHS para tecnologias altamente especializadas. Portanto, o comitê recomendou o burosumabe como uma opção para o tratamento da HLX em crianças e jovens.

Scottish Medicines Consortium (Escócia) (38):

O SMC após análise de relatório afirma que, atualmente, não existem diretrizes escocesas ou britânicas para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao X. Em 2019, um grupo de especialistas europeus (em pediatria, nefrologia, ortopedia e reumatologia) publicou recomendações de prática clínica para o diagnóstico e tratamento da hipofosfatemia ligada ao X. A declaração de consenso forneceu recomendações para o uso da terapia padrão e o uso do burosumabe, recém-introduzido. Quando um diagnóstico é feito, o tratamento de primeira linha para crianças com mais de um ano de idade e em adolescentes com hipofosfatemia ligada ao X deve incluir fosfato oral e vitamina D, mas o tratamento padrão foi criticado pelos complexos esquemas de dosagem e efeitos colaterais desagradáveis. Além disso, os benefícios a longo prazo deste regime são questionáveis.

O benefício clínico do uso do burosumabe foi considerado razoável em curto prazo, quando é provável que o medicamento melhore o raquitismo em crianças e adolescentes com XLH. No entanto, existe alguma incerteza sobre a eficácia em pacientes com idade entre 13 e 17 anos, o efeito na progressão da doença óssea na idade adulta e as consequências a longo prazo da hipofosfatemia ligada ao X.

O uso de burosumabe deve ser considerado nas seguintes situações clínicas: evidência radiográfica de doença óssea evidente; má resposta ou complicações à terapia padrão; e incapacidade de aderir à terapia padrão. As

recomendações também destacam que os indivíduos não devem tomar medicamentos adicionais e devem ser removidos todos os medicamentos modificadores de fosfato, pelo menos uma semana antes do início do tratamento com burosumabe.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (Canadá) (39):

O burosumabe foi aprovado em 2020 condicionado as seguintes condições: O tratamento pode ser iniciado em pacientes pediátricos com pelo menos um ano de idade e nos quais o fechamento epifisário ainda não foi ocorrido, que apresentem condições clínicas consistentes de HLX, incluindo hipofosfatemia de jejum, função renal normal; evidência de raquitismo com pontuação total de severidade do raquitismo (RSS) de dois ou mais, e um homólogo de endopeptidase regulador de fosfato confirmado, variante do gene ligado ao X (PHEX) no paciente ou em um membro da família diretamente relacionado com herança ligada ao X apropriada.

Os pacientes devem ser avaliados anualmente. O tratamento com burosumabe pode ser renovado, desde que o paciente não atenda qualquer um dos seguintes critérios de descontinuação: pontuação total de RSS de 12 meses não melhorou desde o início, quando o início do tratamento representa o início do tratamento, ou a pontuação total da RSS alcançada após os primeiros 12 meses de terapia não foi mantida posteriormente. Em pacientes adolescentes ou adultos que iniciaram burosumabe com base nos critérios acima mencionados para pacientes pediátricos, burosumabe deve ser descontinuado se algum dos seguintes ocorrer: hiperparatireoidismo, nefrocalcinose ou evidência de fratura ou pseudofratura com base na avaliação radiográfica.

A aprovação foi condicionada a redução de preço do medicamento.

Não foram encontradas outras recomendações de incorporação publicamente disponíveis.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X.

No ClinicalTrials utilizou-se o termo *“Hypophosphatemia, X Linked”*. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: *Current Development Status (Indication (Hypophosphatemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes das buscas supramencionadas. As tecnologias suplementação de fósforo, calcitriol, vitamina D e cálcio foram excluídas, dado que estão contempladas no PCDT do Raquitismo e Osteomalácia (1).

Os dados de situação regulatória foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency (EMA)* e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*.

De acordo com os critérios adotados nessa análise, não foram localizados medicamentos em desenvolvimento clínico para a doença.

As buscas realizadas indicaram que há apenas uma patente do burosumabe publicada no Brasil, a BR 1120160285670, que foi depositada em 29/5/2015 e ainda está em análise.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As decisões relacionadas à cobertura da saúde de indivíduos com doenças raras são vitais para os pacientes e suas famílias. Se não houver apoio dos sistemas de saúde, tais pacientes não terão acesso aos cuidados necessários, implicando em perdas humanas e qualidade de vida. Muito importante também é a perda de produtividade de indivíduos perfeitamente aptos intelectualmente para serem economicamente ativos, podendo envolver os próprios pacientes e/ou familiares que tem a responsabilidade do cuidado.

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X e seus dados apresentados nesse parecer mostram que esta doença é carente de uma terapêutica específica e eficaz. O tratamento com fosfato e vitamina D, à base de administração oral de sais de fósforo e calcitriol, não corrige a fisiopatologia da doença, a deficiência de base (o excesso de FGF23 e seu efeito inibidor de reabsorção renal de fosfato) e gera riscos de reações adversas tais como nefrocalcinose e hiperparatireoidismo. Além disso, é uma terapêutica desgastante para o indivíduo e sua família, pelo elevado número de doses diárias, a baixa palatabilidade do produto (dificultando a aderência ao tratamento por crianças), destacando que preparações à base de fósforo não são comercialmente disponíveis no Brasil. Antes do surgimento do burosumabe, essa era a única opção terapêutica disponível. Frente a tais dificuldades e pela ausência de um tratamento específico que atue na fisiopatologia da doença foi desenvolvido o burosumabe, um anticorpo monoclonal humano, que por enquanto é a única opção de tratamento que atua diretamente na fisiopatologia da doença e objetiva corrigir a doença por sua ligação e inibição do excesso de FGF23. Os estudos clínicos desenvolvidos tanto em crianças como em adultos vêm demonstrando que o medicamento tem eficácia clínica significativa a curto prazo, demonstrando superioridade e segurança em relação ao tratamento convencional.

Os pacientes com XLH têm o crescimento com deficiências físicas (principalmente baixa estatura e deformidades nos membros inferiores) e insuficiente calcificação de ossos e dentes, levando a incidência aumentada de fraturas e abscessos dentários. Como essa doença não afeta significativamente a sobrevivência e nem as capacidades intelectuais, esses pacientes frequentemente vivem toda a vida com dores físicas importantes e muitas vezes incapacitantes, além do sofrimento psicológico e do impacto direto em sua produtividade econômica e no desenvolvimento de sua vida profissional e pessoal. A importância de utilizar um medicamento que atue na fisiopatologia da doença melhorando a condição clínica de crescimento ósseo é primordial para que estes indivíduos tenham menos complicações associadas a doença na idade adulta.

Atualmente países como Reino Unido, Escócia e Canadá incorporaram o burosumabe na população pediátrica com HLX pelos benefícios demonstrados, e avaliações estão sendo realizadas para a incorporação na população adulta. Apenas o Canadá já condicionou a incorporação em adultos. Em pacientes pediátricos, muitos benefícios vêm sendo demonstrados pelos estudos, especialmente em relação a reversão substancial do raquitismo, ganhos na velocidade de crescimento e melhora das funções motoras.

Com relação à análise econômica, tanto a análise de custo-efetividade, como a análise de impacto orçamentário, disponibilizadas pelo demandante, contêm algumas limitações metodológicas que podem subestimar os valores reais relacionados a incorporação do burosumabe. Ainda assim os valores com a incorporação são elevados, porém deve-se considerar a questão de ser um medicamento órfão para uma doença rara que acomete uma parcela baixa da população com potencial de melhora clínica significativa da HLX.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 91ª Reunião Ordinária, no dia 07 de outubro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação do burosumabe para o tratamento para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. Os membros do plenário consideraram não haver evidências robustas de eficácia do burosumabe na população apresentada. Os desfechos dos estudos foram divergentes impossibilitando um compilado que fornecesse resultados suficientemente claros para a recomendação, além de serem desfechos indiretos. Além disso, consideraram elevados a razão de custo-efetividade incremental, assim como o impacto orçamentário em vista de diversas incertezas dos dados reais da doença e da manutenção do benefício em longo prazo do burosumabe na vida dos pacientes.

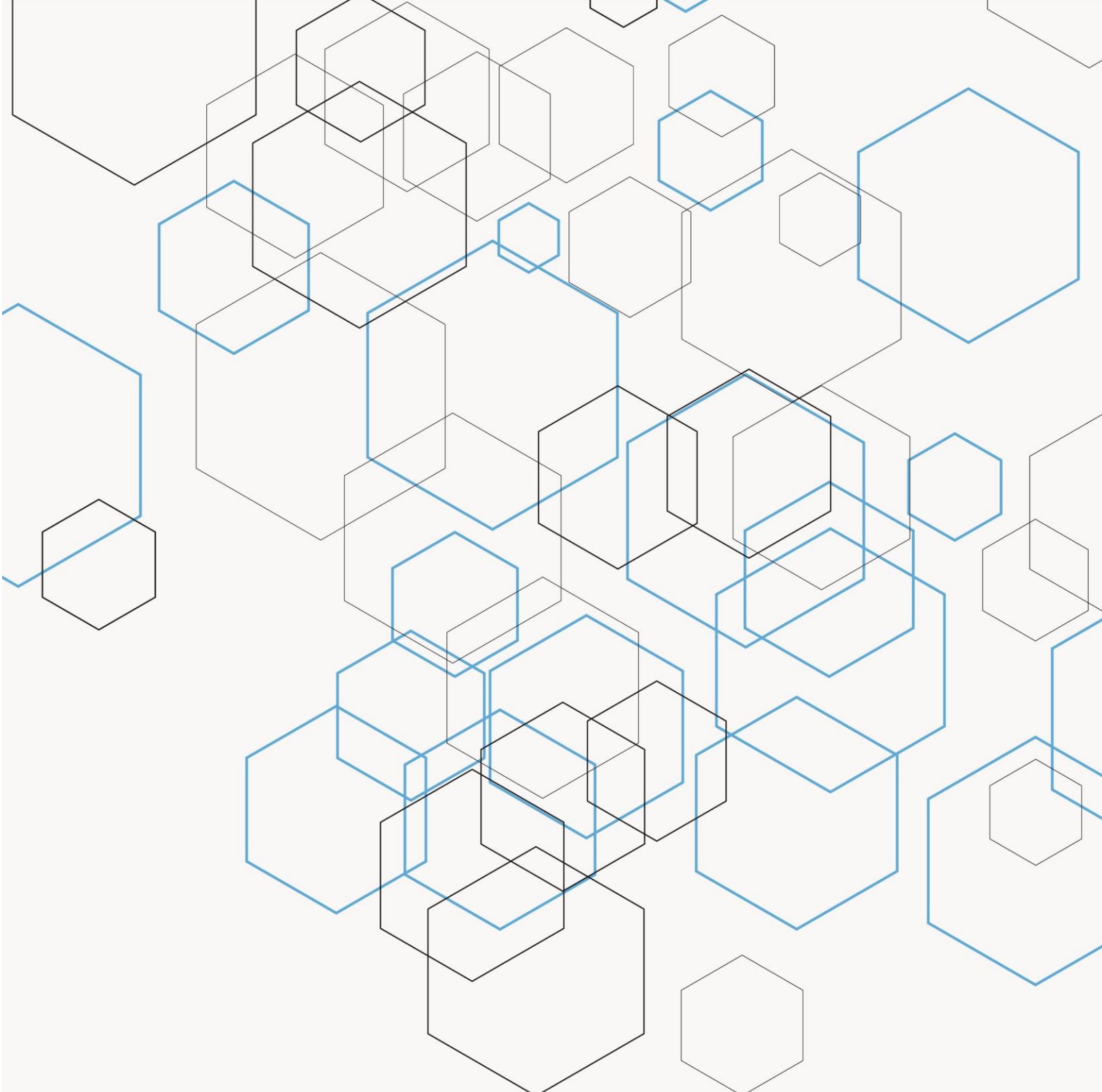
12. REFERÊNCIAS

1. Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 455–476.
2. Watts L, Wordsworth P. Chiari malformation, syringomyelia and bulbar palsy in X linked hypophosphataemia. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015 Nov 11;2015(nov11 1):bcr2015211961– bcr2015211961. Available from: <http://casereports.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bcr-2015-211961>.
3. Lambert A-S, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, et al. X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine*. Epub ahead of print 31 January 2019. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.01.012.
4. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23- Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev* 2018; 39: 274–291.
5. Brasil - Ministério da Saúde. Doenças raras: Brasil avança na assistência e tratamento de pacientes [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46457-sus-avanca-no-tratamento-de-doencas-raras>.
6. OrphaNet. Hipofosfatemia ligada ao X [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 22]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=89936.
7. Meyer RA, Meyer MH, Gray RW. Parabiosis suggests a humoral factor is involved in X-linked hypophosphatemia in mice. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2009 Dec 3;4(4):493–500. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.5650040407>
8. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. 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* [Internet]. 2019;105(3):271–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00568-3> 62.
9. Rothenbuhler A, Fadel N, Debza Y, Bacchetta J, Diallo MT, Adamsbaum C, et al. High Incidence of Cranial Synostosis and Chiari I Malformation in Children With X-Linked Hypophosphatemic Rickets (XLHR). *J Bone Miner Res*. 2019;34(3):490–6.
10. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA, et al. The Lifelong Impact of XLinked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1321–34.
11. Alon US, Monzavi R, Lilien M, Rasoulpour M, Geffner ME, Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets—role of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2003 Feb 18;18(2):155–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-002-1044-6>.
12. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, Pinedo-Villanueva R, et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Mar 1;105(3):e871–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/3/e871/5626435>
13. Lo SH, Lachmann R, Williams A, Piglowska N, Lloyd AJ. Exploring the burden of X-linked PTC para burosumabe no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X 92 hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study. *Qual Life Res*. 2020;(0123456789). 34. Che HH, Roux C, Etchet
14. Menezes Filho H, Correa P. Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X [Internet]. Projeto Diretrizes AMB. 2004 [cited 2019 Dec 22]. p. 1–10. Available from: <https://diretrizes.amb.org.br/BibliotecaAntiga/raquitismo-hipofosfatemico-ligado-ao-x.pdf>
15. Chan JC. Hypophosphatemic rickets [Internet]. *Medscape - Drugs & Diseases*. 2018 [cited 2019 Dec 18]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/922305-overview>
16. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician’s guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 Jul;26(7):1381–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.340>
17. Brasil - Ministério da Saúde / Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria No 451 de 29/04/2016: PCDT Raquitismo e Osteomalácia [Internet]. 2016. p. 1–23. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Raquitismo-e-Osteomalacia.pdf

18. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2019;15(7):435–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>
19. Lyseng-Williamson KA. Burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA. *Drugs Ther Perspect* 2018; 34: 497–506.
20. Lamb YN. Burosumab: First Global Approval. *Drugs* 2018; 78: 707–714.18.
21. ANVISA. Crysvida (burosumabe) - Novo registro [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351402618201899/?nomeProduto=crysvida>
22. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, activecontrolled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10189):2416–27.
23. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1987–98.
24. Whyte M, Carpenter T, Gottesman G, Mao M, Skrinar A, San Martin J, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1–4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, openlabel, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019;7(3):189–99. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30338-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30338-3) 60.
25. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A Randomized, DoubleBlind, 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;33(8):1383–93. 61.
26. Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, Ito N, Kubota T, Nakamura A, et al. Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. *J Bone Miner Res*. 2019;34(12):2183–91.
27. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials [Internet]. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
28. GRADE approach: Available from: <https://training.cochrane.org/grade-approach>
29. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. Pesquisa de Orçamentos Familiares. 2009 [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>
30. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people [Internet]. Highly specialised technologies guidance [HST8]. 2018 [cited 2020 Feb 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst8>
31. Forestier-Zhang L, Watts L, Turner A, Teare H, Kaye J, Barrett J, et al. Health-related quality of life and a cost-utility simulation of adults in the UK with osteogenesis imperfecta, X-linked hypophosphatemia and fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016;11(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0538-4>
32. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician’s guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 Jul;26(7):1381–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.340>
33. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone* [Internet]. 2019 May;122:76–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S875632821930050X>
34. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* [Internet]. 2004 Jan 31;15(1):20–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-003-1463-7>
35. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost–effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2015 Feb 1;93(2):118– 24. Available from: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/93/2/14-138206.pdf> 82.
36. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, et al. Challenges in Research and Health Technology Assessment of. *Value Heal* [Internet]. 2018;21:493–500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.004>
37. EMEA - European Medicines Agency. Crysvida [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/crysvida>

38. Scottish Medicines Consortium. burosumab (Crysvita) [Internet]. Ultra Orphan Assessment. 2020 [cited 2020 May 21]. p. 1–17. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicinesadvice/burosumab-crysvita-uoia-smc2240/>

39. Health Canada. Regulatory Decision Summary - Crysvita [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summarydetail.php?lang=en&linkID=RDS00463>



Conitec
Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

50
**Governo
Federal**