



PTC – Parecer Técnico-Científico

CRYSVITA® (burosumabe)

no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X
em adultos

São Paulo, 03 de junho de 2024

PTC – Parecer Técnico-Científico elaborado para embasar a solicitação de incorporação de Crysvida® (burosumabe) na indicação de tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos pelo SUS, através da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS)

Produzido por:

Sano-Efiko Consultoria em Saúde

Responsável técnico: Wilson Follador, PhD

CRF-SP 10.497

Declaração de conflito de interesses:

Os autores deste PTC receberam honorários da Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda para a elaboração deste documento. Essa empresa não interferiu na construção do seu conteúdo, o qual obedeceu às normas e diretrizes estabelecidas pela CONITEC.

Em nome de:

Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.

Rua Josefina, 200, 1º andar, conjunto 115 Guarulhos – São Paulo

Resumo Executivo

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado para dar suporte à solicitação da inclusão do medicamento burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) em indivíduos adultos (idade igual ou superior a 18 anos), no âmbito dos cuidados assistenciais previstos pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria MS/GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014¹) no Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS).

A HLX é uma doença ultrarrara, hereditária, progressiva e vitalícia², caracterizada principalmente pela hipofosfatemia, cuja severidade pode acarretar:

- Raquitismo e osteomalácia, resultando em tendência aumentada de ocorrência de fraturas e pseudofraturas (observadas em 45% dos pacientes)³⁻⁵;
- Deformidades em ossos e articulações, o que causa dor (45% a 100% dos pacientes⁵), entesopatias (80% a 100% dos pacientes⁵) e osteoartrite em idades abaixo de 30 anos (33 a 55% dos pacientes⁵), podendo levar a rigidez e restrições de movimentos, assim como necessidade corriqueira de cirurgias e recirurgias ortopédicas (mais de 57% dos pacientes⁵) e tratamentos farmacológicos com analgésicos simples (68% dos pacientes⁵) e opioides (22% dos pacientes⁵)^{3,6-9};
- Alta frequência de problemas dentários, como odontite e periodontite, com abscessos dentários espontâneos e perda precoce de dentes⁹⁻¹²;
- Outros distúrbios consequentes à espoliação do fósforo, tais como perda de audição¹², fraqueza muscular e fadiga^{9,13-15};
- Graves prejuízos para a qualidade de vida dos adultos portadores, pela baixa estatura, deformidades ósseas, compleição física desproporcional, dores crônicas e agudas, fadiga, comprometimento da mobilidade, incapacidade para o trabalho e baixa autoestima, entre outros problemas^{6,16-18}.

A fisiopatologia da HLX é explicada por mutações que inativam o gene PHEX*, o que causa o aumento dos níveis séricos de FGF23[†] e este, por sua vez, leva a uma elevada excreção de fosfato por via renal e suprime a formação de calcitriol (vitamina D)^{12,19,20}. As baixas concentrações séricas de fosfato e calcitriol prejudicam a mineralização óssea^{12,19-21}, e a correção desses níveis não é alcançada pela suplementação por vias exógenas^{22,23}.

Atualmente, os pacientes adultos de HLX no SUS são orientados pelo PCDT Raquitismo e Osteomalácia de 2022²⁴ para que se faça o tratamento com sais de fósforo e vitamina D administrados por via oral. Embora alguns estudos observacionais relatem a redução da dor e melhoria da osteomalácia em adultos^{3,25,26}, sabe-se que esses medicamentos não conseguem interromper a progressão da entesopatia e da osteoartropatia encontradas na idade adulta^{22,23}. Além disso, essa terapia apresenta inconvenientes, como a necessidade de múltiplas doses diárias, ausência de um produto comercial compatível com a necessidade de fosfato, e diversos eventos adversos (EAs) como náusea, diarreia, nefrocalcinose e aumento dos níveis circulantes de FGF23 e PTH, potencialmente exacerbando a hipofosfatemia^{12,27}.

O burosumabe (marca comercial Crysvida®) é um anticorpo IgG1 monoclonal recombinante humano para o FGF23, que é produzido por tecnologia de ADN recombinante²⁸, cujo mecanismo de ação é baseado na inibição da atividade biológica do FGF23, que nos pacientes com HLX encontra-se em níveis séricos elevados ou inapropriadamente normais. Foi aprovado em 2018 pelo FDA (*US Food and Drug Administration*)²⁹ e pela EMA (*European Medicines Agency*)³⁰, e já havia recebido a designação de medicamento órfão nos Estados Unidos em dezembro de 2009³¹ e pela *European Commission for the*

* PHEX = *Phosphate regulating Endopeptidase on the X chromosome* (endopeptidase reguladora de fosfato no cromossomo X)

† FGF23 = *Fibroblast Growth Factor 23* (fator 23 de crescimento de fibroblastos)

treatment of HLX em outubro de 2014 (EU/3/14/1351*). A aprovação pelo FDA foi acompanhada pela concessão da designação do burosumabe como uma “*breakthrough therapy*”[†] (classificação concedida a terapias inovadoras para medicamentos destinados ao tratamento de doenças graves, onde as evidências clínicas mostram que o medicamento pode representar uma melhoria substancial em relação a outras terapias disponíveis).

O burosumabe é administrado através de injeções subcutâneas a cada quatro semanas, na dose de 1 mg/kg de peso corporal (máximo de 90 mg por aplicação). Nos estudos publicados, a maioria dos pacientes adultos respondeu de forma satisfatória a uma dose média de 30 mg.

O burosumabe já se encontra incorporado ao SUS para o tratamento de crianças (1 ano a 17 anos e 11 meses) portadoras de HLX, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 1, de 19 de fevereiro de 2021³² e o Relatório de Recomendação nº 594/2022 da CONITEC³³. O referido relatório da CONITEC apresentou recomendação favorável ao uso pediátrico do burosumabe (após a Consulta Pública), porém foi desfavorável para pacientes adultos, por considerar que não havia robustez nas evidências científicas de eficácia e segurança do burosumabe³³.

Entre esse parecer e o momento atual, surgiram novas evidências favoráveis ao uso do burosumabe no tratamento da HLX em adultos, das quais destacamos (citando os autores principais das publicações, as quais estão incluídas neste PTC):

- Novos estudos científicos: Weber TJ *et al.* (2023)³⁴, Kamenicky P *et al.* (2023)³⁵, Vaisbich MH *et al.* (2024)³⁶ e Fratzl-Zelman N *et al.* (2022)³⁷.
- Recomendações de sociedades científicas: consenso Ásia-Pacífico (Munns CF *et al.*, 2023³⁸), ESCEO[†] (Trombetti A *et al.*, 2022¹²), várias associações médicas da Espanha (Gonzales-Lamuño D *et al.*, 2021³⁹), várias associações médicas da Bélgica (Laurent MR *et al.*, 2021⁴⁰) e várias associações médicas e odontológicas da Europa (Haffner D *et al.*, 2019).
- Países com incorporação aprovada ou tendência à incorporação de burosumabe no tratamento de adultos com HLX: Austrália⁴¹ e Escócia⁴² (condicionais); Reino Unido[§] e Canadá^{**} (em análise).

Essas novas evidências complementam aquelas que já haviam sido apresentadas na solicitação de incorporação submetida em junho de 2020.

Resumindo o corpo de evidências da eficácia e segurança do burosumabe em adultos com HLX que se encontra apresentado neste PTC, podemos citar que ensaios clínicos de Fase III, controlados com placebo, duplo-cegos, randomizados e multicêntricos mostraram que os níveis séricos de fosfato e vitamina D apresentaram normalização (enquanto os grupos placebo permaneceram abaixo dos níveis normais), assim como redução da frequência e aumento da velocidade de consolidação de fraturas ósseas, e ainda melhorias clínica e estatisticamente significativas de diversos indicadores de qualidade de vida (p.ex., escores WOMAC^{††}, BPI^{§§}, BFI^{§§} e TC6M^{***}). Vale destacar que os estudos em adultos foram controlados com placebo porque a maioria dos médicos que acompanham pacientes com HLX suspendem o tratamento com fosfato e calcitriol dados os riscos de complicações decorrentes deste tratamento, como nefrolitíase e nefrocalcinose.

* https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/crysvita-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf

† <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-rare-inherited-form-rickets-x-linked-hypophosphatemia>

‡ *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*

§ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10733>

** <https://www.cadth.ca/burosumab-0>

†† *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*

‡‡ *Brief Pain Inventory*

§§ *Brief Fatigue Inventory*

*** *Teste da Caminhada de 6 Minutos*

Entre os estudos utilizados na Revisão Sistemática e outros que foram adicionados em complementação às evidências, há resultados que mostram ganhos significativos em indicadores objetivos de naturezas bioquímicas e histomorfométricas das estruturas ósseas em pacientes com HLX tratados com burosumabe, os quais são provas cabais da eficácia do burosumabe na correção das deficiências causadas pela HLX. Em relação aos eventos adversos (EAs), os diversos estudos publicados mostram que houve pouca diferença entre os grupos de pacientes tratados com burosumabe e aqueles tratados com placebo, sendo a maioria destes EAs de natureza leve a moderada.

Além disso, neste pedido de incorporação, a Ultragenyx apresenta uma proposta de redução dos preços de Crysvisa® (burosumabe), visando reduzir o impacto financeiro para o SUS.

A Análise de Custo-Efetividade (ACE) avaliou a comparação entre o burosumabe e o tratamento convencional (fosfato e vitamina D por via oral) através de ciclos de Markov, sob a perspectiva do Sistema único de Saúde brasileiro, com os custos assistenciais extraídos retrospectivamente dos sistemas DATASUS hospitalar⁴³ e ambulatorial⁴⁴, assim como do SIGTAP⁴⁵. A análise também incluiu os custos associados à perda de produtividade, calculados com base no valor do Produto Interno Bruto *per capita* em 2023. Os dados sobre as naturezas e frequências dos eventos de interesse para esta análise foram obtidos principalmente a partir dos ensaios clínicos realizados com o burosumabe e das publicações científicas relativas a HLX. Os preços do calcitriol (vitamina D) e de medicamentos analgésicos foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS)⁴⁶ do Ministério da Saúde, enquanto os preços do burosumabe constituem a proposta da Ultragenyx. Sob estas premissas principais, e considerando o tratamento da população adulta brasileira, o modelo de ACE estimou um ganho de 3,26 QALYs com o uso de burosumabe em comparação com a terapia convencional (11,73 vs. 8,46 QALYs, respectivamente) e gerando um valor de ICER de R\$ 1.896.151,55.

A Análise de Sensibilidade Determinística (ASD) revelou que os fatores cujas variações mais influenciaram o valor do ICER foram a idade mais avançada para dar início do tratamento (quanto mais velho, maior é o ICER), a presença de fraturas ativas na linha de base (quanto mais frequentes, menor é o ICER), as taxas de desconto para custos e benefícios (variando de 0% até 6%) e a frequência de descontinuação do burosumabe (média de 4,1%, variando entre 1,5% e 6%). A Análise de Sensibilidade Probabilística (ASP) foi elaborada usando a simulação de Monte Carlo multivariada, com 5.000 iterações, cujos resultados mostraram robustez e similaridade com o valor obtido no caso-base.

Para a Análise de Impacto Orçamentário (AIO), foram empregados dados sobre a população brasileira no final de 2022, fornecidos pelo Censo do IBGE⁴⁷, cujos números foram corrigidos anualmente pela taxa incremental de 0,52%, também informada pelo IBGE⁴⁸, até o ano de 2025, que foi estabelecido como premissa para o início do fornecimento do burosumabe para a população adulta, caso seja aprovado. Nesse ano, estimou-se a população total de indivíduos com idade ≥18 anos em 155.935.082 indivíduos.

A prevalência da HLX foi definida como sendo de 5 casos da doença por milhão de habitantes, tendo como referência estudo sobre o tema no Brasil, que foi publicado por Moreira *et al.* (2020)⁴⁹.

Foi aplicada uma redução de 25% sobre o número obtido, para excluir a população que é atendida por planos de saúde privados⁵⁰ e, por último, foi aplicada a premissa de que a população a ser coberta terá entre 18 e 59 anos, por considerar que os pacientes com idade igual ou superior a 60 anos com HLX serão de difícil identificação e a proporção daqueles identificados que irá se interessar pelo tratamento será pequena. Sob essas premissas, a população brasileira total em 2025 foi estimada em 123.486.744 habitantes, e o número de indivíduos adultos portadores de HLX seria de 617 indivíduos.

O *market share* foi estabelecido sob a hipótese de que no primeiro ano 30% dos pacientes (185 indivíduos) serão assistidos pelo SUS com o fornecimento do burosumabe, e essas porcentagens irão se elevar progressivamente até 70% (441 indivíduos) no 5º ano. Os pacientes que fizerem uso do burosumabe

* SIGTAP = Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais

† IBGE = Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

deixarão de usar o fosfato e a vitamina D. Os valores de custo aplicados na AIO foram extraídos da ACE, cujo cálculo considera não apenas o valor gasto com os medicamentos, mas também com os demais fatores que geram o custo anual. Usando esses números, o modelo de AIO mostra um impacto orçamentário de R\$20.847.372,37 no ano 1 e se elevando para R\$104.669.272,68 no 5º ano. O valor total em 5 anos foi calculado em R\$ 293.270.847,40.

Foi elaborada uma análise alternativa para a AIO na qual se pressupõe que apenas metade dos pacientes serão efetivamente atendidos com o uso do burosumabe. Esse percentual foi assumido sob a hipótese de que haverá uma menor busca por esse tratamento pelos pacientes adultos em todo o Brasil, considerando as barreiras geográficas, estruturais e as dificuldades para diagnosticar e tratar de toda a população calculada com bases simplesmente epidemiológicas. Usando esse redutor, que chamamos de “fator de acesso”, com um valor de 50%, o impacto orçamentário no 1º ano é estimado pelo modelo de AIO com o valor de R\$10.423.686,19 e o valor total em 5 anos seria de R\$ 146.635.423,70.

Assim sendo, a Ultragenyx vem, respeitosamente, solicitar à CONITEC que avalie os argumentos, dados e evidências médicas e econômicas apresentadas neste PTC a respeito do uso de burosumabe (Crysvita®) no tratamento de adultos, que neste momento estão sem um tratamento efetivo e seguro para a HLX, e que poderão ter um substancial benefício se o burosumabe for disponibilizado àqueles que necessitarem dessa alternativa.

Sumário

RESUMO EXECUTIVO.....	3
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	10
ABREVIATURAS	12
1. INTRODUÇÃO	14
2. GENERALIDADES SOBRE A DOENÇA	16
2.1. Apresentação da doença.....	18
2.2. Qualidade de Vida.....	20
2.3. Epidemiologia	25
2.4. Diagnóstico	27
2.5. Cuidados sugeridos para o acompanhamento de pacientes com HLX	29
2.6. Tratamento.....	30
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA SOB AVALIAÇÃO: BUROSUMABE	34
3.1. Aprovações regulatórias	36
3.2. Preços aprovados no Brasil	37
4. DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS.....	37
5. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	38
5.1. Métodos.....	38
5.2. Resultados da busca de publicações	39
5.3. Resumos descritivos dos estudos selecionados	47
5.4. Análise da qualidade das evidências	78
6. PUBLICAÇÕES COMPLEMENTARES	80
6.1. Artigos científicos extra-revisão	80
6.2. Diretrizes e consensos internacionais.....	91
7. ACESSOS AO BUROSUMABE APROVADOS POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	94
7.1. Austrália – PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme)	94
7.2. Reino Unido – NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	95
7.3. Escócia – SMC (Scottish Medicines Consortium)	95
7.4. Canadá – CADTH (Canada’s Drug and Health Technology Agency)	96
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	97
8.1. Carga da doença	97
8.2. Avaliação econômica do uso de burosumabe no tratamento da HLX	99
8.3. Análise de Custo-Efetividade de burosumabe versus terapia convencional	119
8.4. Análise de Impacto Orçamentário para a incorporação do burosumabe no SUS	125
9. CONCLUSÕES.....	129
10. REFERÊNCIAS	132
ANEXO 1	139
INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES DA BULA DE CRYSVITA®	139
ANEXO 2	144
TAXAS DE MORTALIDADE DA POPULAÇÃO BRASILEIRA	144
ANEXO 3	146
ÍNDICES E SISTEMAS USADOS PARA AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS RELATADOS PELO PACIENTE (PROs).....	146
ANEXO 4	148
LISTA DETALHADA DOS ESTUDOS QUE FORAM EXCLUÍDOS NO PROCESSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA	148

Lista de figuras

Figura 1: Imagens radiográficas exemplificando casos clínicos de pacientes com HLX.....	16
Figura 2: Representação esquemática das alterações metabólicas observadas na HLX.....	17
Figura 3: Imagens de pacientes apresentando deficiências associadas à HLX.....	21
Figura 4 Skrinar et al (2019): Escores de HRQoL em adultos com HLX	25
Figura 5: Fluxograma de seleção dos estudos	40
Figura 6 Insogna (2018): Resultados do desfecho primário de eficácia no estudo CL-303.....	50
Figura 7 Insogna (2018): Variação das relações TmP/TFG entre os grupos nas 24 semanas do ensaio	51
Figura 8 Insogna (2018): Variações dos níveis séricos de calcitriol nas 22 semanas do ensaio	51
Figura 9 Insogna (2018): Variações dos escores de rigidez do WOMAC ao longo do ensaio	52
Figura 10 Insogna (2018): Variações dos escores de pior dor do BPI e de função física do WOMAC ao longo do ensaio	52
Figura 11 Insogna (2018): Frequências de consolidação de fraturas entre os grupos avaliados.....	53
Figura 12 Insogna (2018): Variações dos marcadores biológicos de função óssea durante o ensaio.....	53
Figura 13 Portale (2019): Desenho do estudo com os dois períodos de tratamento	54
Figura 14 Portale (2019): Proporção de fraturas e pseudofraturas curadas ao longo do ensaio.....	55
Figura 15 Portale et al (2019): Variações séricas de marcadores da atividade do burosumabe	56
Figura 16 Portale (2019): Efeitos do burosumabe nos PROs e TC6M	57
Figura 17 Briot et al (2021): Escores WOMAC reportados pelos pacientes do ensaio em 96 semanas.....	61
Figura 18 Briot et al (2021): Escores BPI-SF reportados pelos pacientes do ensaio em 96 semanas.....	62
Figura 19 Briot et al (2021): Escores de fadiga (BFI) reportados pelos pacientes com HLX ao longo do ensaio	63
Figura 20 Briot et al (2021): Distância total percorrida em 6 minutos pelos pacientes com HLX ao longo do ensaio ..	64
Figura 21 Insogna (2019): Variações dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea	67
Figura 22 Weber (2023): Médias das concentrações séricas de fósforo ao longo do ensaio	72
Figura 23 Weber (2022): Variação dos PROs (Desfechos Relatados pelo Paciente).....	74
Figura 24 Kamenicky (2023): Concentrações séricas de fósforo (no final do período de cada aplicação).....	76
Figura 25 Kamenicky (2023): Efeitos do burosumabe sobre os PROs	77
Figura 26 Vaisbich (2024): Representação gráfica das variações dos principais parâmetros bioquímicos antes e após o tratamento com burosumabe	86
Figura 27: Relação entre a idade de início do tratamento e o número de QALYs ganhos	100
Figura 28: Influência do horizonte temporal nos QALYs ganhos no modelo de ACE	101
Figura 29: Representação esquemática do modelo de custo-efetividade de burosumabe vs tratamento convencional	119
Figura 30: ACE - Cálculo do ICER para o caso-base.....	120
Figura 31: ACE – 15 resultados mais significativos da Análise de Sensibilidade Determinística (Gráfico de Tornado)	122
Figura 32: Gráfico de dispersão para a Análise de Sensibilidade Probabilística (5.000 iterações)	124

Figura 33: Curva de Aceitabilidade para o ICER de burosumabe vs. terapia convencional	125
Figura 34: Análise de Impacto Orçamentário - Caso-Base com aplicação do market share	127
Figura 35: Análise de Impacto Orçamentário - Cenário Alternativo	128

Lista de tabelas

Tabela 1 Skrinar et al (2019): Altura média (em cm) em função da idade para pacientes com HLX.....	20
Tabela 2 Skrinar (2019): Características básicas dos pacientes do estudo	23
Tabela 3 Skrinar (2019): Procedimentos cirúrgicos realizados em indivíduos portadores de HLX.....	23
Tabela 4 Skrinar (2019): História de fraturas em adultos com HLX	24
Tabela 5 Skrinar (2019): Número (%) de pacientes com HLX relatando dores no ano que antecedeu a pesquisa	24
Tabela 6 Moreira (2020): Características gerais de 57 pacientes de HLX no Paraná	26
Tabela 7: Estimativa da prevalência de HLX em alguns países com base no XLH Registry	27
Tabela 8 Haffner (2019): Resumo das recomendações para o acompanhamento de pacientes adultos com HLX (com ou sem tratamento)	29
Tabela 9: Esquema posológico em adultos para o reinício da terapia com burosumabe	36
Tabela 10: Dados do registro de Crysvita® (burosumabe) no Brasil	36
Tabela 11: Lista de Preços Máximos de Venda para o Governo de acordo com a CMED (16/04/2024)	37
Tabela 12: Preços propostos para a inclusão de burosumabe no SUS no tratamento de pacientes adultos.....	37
Tabela 13: Formulação da pergunta estruturada pela estratégia PICOT	38
Tabela 14: Estratégias de busca / keywords e número de artigos identificados.....	38
Tabela 15: Quadro-resumo dos estudos selecionados	41
Tabela 16 Insogna (2018): Dados demográficos e clínicos na linha de base	49
Tabela 17 Portale et al (2019): Frequência de eventos adversos	58
Tabela 18 Briot (2021): Critérios predefinidos para a avaliação dos PROs na HLX.....	59
Tabela 19 Insogna (2019b): Características demográficas dos pacientes na linha de base	66
Tabela 20 Insogna et al (2019): Variações em parâmetros histomorfométricos	66
Tabela 21 Insogna et al (2019): Eventos adversos	68
Tabela 22 Weber (2023): Características da população na linha de base.....	69
Tabela 23 Weber (2023): Histórico médico relacionado à HLX nos pacientes incluídos	70
Tabela 24 Weber (2022): Eventos adversos associados ao uso do burosumabe	71
Tabela 25: Graduação da qualidade metodológica dos estudos segundo o sistema GRADE	79
Tabela 26 Vaisbich (2024): Escore clínico da gravidade da HLX para este estudo	81
Tabela 27 Vaisbich (2024): Dados clínicos dos pacientes com HLX incluídos no estudo – 1ª parte	82
Tabela 28 Vaisbich (2024): Dados clínicos dos pacientes com HLX incluídos no estudo – 2ª parte	83
Tabela 29 Vaisbich (2024): Resumo das doses, tempo de tratamento e eventos adversos observados no estudo	85
Tabela 30 Vaisbich (2024): Valores de vários parâmetros analisados antes e depois do tratamento	87
Tabela 31 Fratzl-Zelman (2022): Efeitos na DDMO do uso de burosumabe em HLX durante 48 semanas.....	90
Tabela 32: Características básicas da avaliação econômica de burosumabe.....	99
Tabela 33: Probabilidades de transições entre estados de saúde	102
Tabela 34: Escores e benefícios obtidos para a QALY pelo tratamento com burosumabe	102
Tabela 35 PCDT Raquitismo e Osteomalácia: Formulações com fosfato para o tratamento das hipofosfatemias	103
Tabela 36: Estimativa de gastos para o tratamento de reposição de fósforo em adultos com HLX	104

Tabela 37: Preços apurados para a aquisição de calcitriol – BPS e CMED	104
Tabela 38: Estimativa de gastos para o tratamento com calcitriol em adultos com HLX.....	105
Tabela 39: Preços de Crysvita (burosumabe) para cada apresentação comercial	106
Tabela 40: Estimativa de gastos para os tratamentos com burosumabe, estratificados por peso corporal	106
Tabela 41 Merchan 2022: Custo estimado para tratamentos endodônticos, por evento	108
Tabela 42: Frequências e custos médios de tratamentos endodônticos	108
Tabela 43: Número de casos e valores de reembolso apurados para artroplastias de quadril e joelho no SUS para indivíduos >18 anos - 2018 a 2022	110
Tabela 44: Número de casos e valores de reembolso apurados para tratamentos cirúrgicos de fraturas de ossos longos e pseudartroses no SUS em pacientes com idade <65 anos – 2018 a 2022	111
Tabela 45: Número de casos e valores de reembolso apurados para tratamentos cirúrgicos de fraturas de ossos longos e pseudartroses no SUS em pacientes com idade ≥65 anos — 2018 a 2022	112
Tabela 46: Número de casos e valores de reembolso apurados para tratamentos não-cirúrgicos de fraturas de ossos longos no SUS — 2018 a 2022	113
Tabela 47: Cálculo das médias ponderadas dos valores reembolsados pelo SUS para tratamento ambulatoriais e cirúrgicos de fraturas - 2018 até 2022.....	113
Tabela 48: Frequência de eventos ortopédicos e odontológicos relacionados com a HLX.....	114
Tabela 49: Procedimentos associados à monitorização de pacientes com HLX	114
Tabela 50: Custos estimados com medicamentos para tratamento da dor	115
Tabela 51: Frequência de consumo de medicamentos para dor (em porcentagem de pacientes)	115
Tabela 52: Custos de dispositivos de apoio à mobilidade de pacientes com HLX.....	116
Tabela 53: Frequências de utilização de dispositivos de apoio à caminhada em pacientes com HLX.....	116
Tabela 54: População adulta brasileira segundo o Censo IBGE de 2022	118
Tabela 55: Parâmetros e cenários testados na análise de sensibilidade determinística	120
Tabela 56: Parâmetros usados para a análise de sensibilidade probabilística	123
Tabela 57: Tábuas de mortalidade sem e com fraturas ósseas em 2021 – idades entre 19 e 100 anos.....	144
Tabela 58: Lista de publicações excluídas da revisão sistemática após a avaliação dos títulos	148
Tabela 59: Lista de publicações excluídas da revisão sistemática após a leitura dos resumos	152

Abreviaturas

1,25(OH) ₂ D	Calcitriol (1,25 diidroxivitamina D)
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (área sob a curva)
Ax-SpA	Espondiloartrite Axial
BFI	<i>Brief Fatigue Inventory</i> (Enquete Curta da Fadiga)
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i> (Enquete Curta da Dor)
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (Enquete Curta da Dor – Formulário Reduzido)
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAP	Coeficiente de Adequação de Preços
CEMED	Câmara de Regulação de Medicamentos
C _{max}	Concentração máxima
COFINS	Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde
CRD	<i>The Centre for Reviews and Dissemination</i> (Centro para Revisões e Disseminação)
CTx	Fragmento telopeptídeo C-terminal (marcador bioquímico do metabolismo ósseo)
DDMO	Distribuição da Densidade de Mineralização Óssea
DP	Desvio-Padrão
EA	Evento Adverso
EQ-5D-5L	<i>EuroQol-5 Dimensions-5 Levels</i> (Questionário EuroQol-5 Dimensões-5 Níveis)
EP	Erro-Padrão
EPOC	<i>Practice and Organization of Care</i> (Prática e Organização de Cuidados)
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de Alimentos e Medicamentos / EUA)
FGF23	<i>Fibroblast Growth Factor 23</i> (Fator de Crescimento de Fibroblastos 23)
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group</i> (Grupo de Trabalho de Recomendação, Análise, Desenvolvimento e Avaliação)
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i> (Questionário de Avaliação da Saúde)
HLX	Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X
HPT	Hiperparatireoidismo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (https://www.ibge.gov.br/)
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IPI	Imposto sobre Produtos Industrializados
IQR	<i>Interquartile Range</i> (Intervalo Interquartil)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i> (ATS - Avaliação de Tecnologias em Saúde)
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> (Sociedade Internacional para a Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos)
IV	Intravenoso
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LIN	Limite Inferior da Normalidade
LSN	Limite Superior da Normalidade
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System</i> (Sistema de Análise e Recuperação de Literatura Médica)
mcg	Micrograma (equivalente a 10 ⁻⁶ ou 0,000001 gramas), também chamado picograma
µm	Micrômetros

MDCS	Menor Diferença Clinicamente Significativa
MLt	<i>Mineralization Latency time</i> (tempo de latência da mineralização)
MQ	(Método Estatístico dos) Mínimos Quadrados
ng	Nanograma (equivale a 10^{-9} ou 0,000000001 gramas)
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence (UK)</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i> (Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde / Reino Unido)
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de Riscos)
O.Th	<i>Osteoid Thickness</i> (espessura do osteóide)
OV/BV	<i>Osteoid Volume / Bone Volume</i> (relação volume de osteóide / volume de osso)
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço de Fábrica
pg	Picograma (equivale a 10^{-6} ou 0,000001 gramas), também chamado micrograma
PHEX	<i>Phosphate-regulating endopeptidase homolog X-linked</i> (regulador do fosfato com homologia às endopeptidases do cromossomo X)
PICOT	<i>Population, Intervention, Comparators, Outcomes and Study Types</i> (População, Intervenção, Comparadores, Desfechos e Tipos de Estudo)
PIS/COFINS	Programas de Integração Social / Contribuição para Financiamento da Seguridade Social
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
P1NP	Propeptídeo procólágeno tipo 1 (marcador bioquímico do metabolismo ósseo)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i> (Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e metanálises)
PTC	Parecer Técnico-Científico
PTH	Paratormônio
Q2W	A cada 2 semanas (intervalos de aplicação de tratamento)
Q4W	A cada 4 semanas (intervalos de aplicação de tratamento)
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Years</i> (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade)
qBEI	<i>Quantitative Backscattered Electron Imaging</i> (Imagem Quantitativa de Elétrons Retroespalhados)
QoL	<i>Quality of Life</i> (Qualidade de Vida)
RAPID3	<i>Routine Assessment of Patient Index Data 3</i> (Índice de Avaliação de Rotina dos Dados do Paciente)
RSS	<i>Rickets Severity Score</i> (Escore de Gravidade do Raquitismo)
SC	Subcutâneo
SF36	<i>Short Form 36</i> (Formulário Reduzido-36)
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SLR	<i>Systematic Literature Review</i> (Revisão Sistemática de Literatura)
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6M	Teste de Caminhada de 6 Minutos
T _{max}	Tempo para atingir a concentração máxima
TmP/TFG	Taxa Máxima Tubular Renal de Reabsorção de Fosfato / Taxa Máxima de Filtração Glomerular
TUG	<i>Timed Up and Go</i>
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i> (Linguagem Basic Visual para aplicativos)
VO	Via Oral
WOMAC	<i>Western Ontario and McCaster Universities Osteoarthritis Index</i> (Índice de Osteoartrite das Universidades Western Ontario e McCaster)

1. Introdução

Este PTC (Parecer Técnico-Científico) foi elaborado para dar suporte à solicitação de inclusão do medicamento burosumabe (Crysvita®, Ultragenyx Brasil Farmacêutica) na cobertura oferecida pelo SUS para o tratamento da doença ultrarrara hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) em indivíduos adultos.

Para o tratamento de crianças (idade entre 1 ano e 17 anos e 11 meses) portadoras de HLX, o burosumabe já foi incorporado ao SUS – Sistema Único de Saúde pela Portaria SCTIE/MS no. 1, de 19 de fevereiro de 2021³² e o Relatório de Recomendação nº 594/2022 da CONITEC³³. Através desta solicitação, a Ultragenyx vem respeitosamente requerer uma nova avaliação da CONITEC visando a cobertura para a população adulta (idade ≥18 anos) portadora de HLX, agregando novos estudos que demonstram incontestável benefício para essa população.

A HLX é uma doença ultrarrara, genética, progressiva e vitalícia⁵¹, caracterizada por uma perda renal aumentada de fosfato que leva à hipofosfatemia, raquitismo* e/ou osteomalácia^{† 52,53}. Tais alterações podem gerar retardo no crescimento, prejuízos à função motora, dores ósseas e musculares, tendência aumentada para fraturas e problemas odontológicos, entre outras manifestações^{6,7,54}.

A HLX é causada por mutações de perda de função no gene PHEX (*Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidase on the X chromosome*†), que resulta em níveis circulantes excessivos de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23[§]).

O tratamento clássico da HLX é baseado na administração por via oral de soluções à base de fosfatos e de calcitriol**, administrados várias vezes por dia, cuja eficácia é limitada e causa eventos adversos como náuseas, diarreia e ao risco de complicações graves, como hipercalcemia, nefrocalcinose^{††}, insuficiência renal e hiperparatireoidismo^{‡‡} secundário ou terciário^{3,25,55,56}. Este tratamento foi citado há 52 anos por Glorieux FH *et al.* (1972), que já fazia ressalvas a ele devido à necessidade de quantidades tão grandes de vitamina D que a dose efetiva se aproximava da dose tóxica, gerando episódios de hipercalcemia que eram um sério risco para o tratamento dessa doença⁵⁷. Outro fato relevante é a ausência de produtos industrializados à base de sais de fosfato em monodroga, o que exige a aquisição através de farmácias de manipulação, potencialmente menos estáveis.

O burosumabe, lançado nos EUA e Europa em 2018, é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga ao excesso de FGF23 circulante e inibe diretamente a sua atividade, corrigindo assim as alterações da homeostase do fosfato em crianças e adultos com HLX⁵¹.

Na HLX, é ideal que o tratamento seja iniciado ainda na infância, para evitar que se instalem as complicações típicas da doença. No entanto, a população adulta também necessita de tratamento, pois eles são propensos a fraturas, osteoartrite, dor óssea persistente, perda auditiva e fraqueza muscular, entre outros problemas. Dor e fadiga são bastante comuns, sendo relatados por 90,4% e 86% dos pacientes, respectivamente⁵⁸.

O fosfato é um íon essencial não apenas para a manutenção das estruturas ósseas, mas também como parte elementar nas reservas de energia (na forma de ATP – trifosfato de adenosina), nos fosfolípidos que

* Raquitismo é definido como a deficiência de mineralização na placa epifisária (ou placa de crescimento) óssea, prejudicando o endurecimento das suas estruturas.

† Osteomalácia é uma condição médica na qual os ossos maduros passam por um processo de desmineralização, enfraquecendo as suas estruturas e tornando-os propensos a deformações e fraturas.

‡ Gene no cromossomo X do regulador de fosfato com homologia às endopeptidases

§ FGF23 = Fibroblast Growth Factor 23

** Calcitriol é a forma ativa da vitamina D, também descrito como 1,25 diidroxivitamina D ou 1,25(OH)₂D

†† A nefrocalcinose é uma condição na qual os níveis de cálcio nos rins apresentam-se aumentados de forma generalizada, podendo causar litíase, cólicas, poliúria/polidipsia, proteinúria, hematuria, predisposição aumentada para infecções, disfunções em túbulos renais e, em casos mais graves, insuficiência renal¹²⁰.

‡‡ O hiperparatireoidismo é uma condição caracterizada pela produção excessiva do hormônio da paratireoide (PTH, também chamado de paratormônio), que controla os níveis de cálcio no sangue. Os sintomas podem incluir fadiga, fraqueza muscular, dor óssea, litíase renal e aumento da frequência urinária, entre outros.

compõe as membranas celulares, no transporte de oxigênio e para as reações de fosforilação envolvidas na sinalização entre as células⁵⁹. Portanto, a sua depleção é causa das várias manifestações esqueléticas e extra-esqueléticas observadas.

Indivíduos adultos portadores de HLX apresentam maior frequência de estenose espinal, que pode requerer cirurgias de descompressão ^{59,60}, e apresentam risco de paraplegia ⁶¹.

Entre os adultos, o tratamento conservador com fósforo e vitamina D é ainda menos eficaz do que em crianças e é abandonado com mais frequência, dada a falta de eficácia e a ocorrência dos eventos adversos que já foram relatados.

Os efeitos do burosumabe nesta população foram avaliados em diversos ensaios clínicos de Fases 2 e 3, entre eles estudos controlados, randomizados e duplo-cegos que atestaram os efeitos favoráveis ao tratamento em períodos de até 184 semanas, com eficácia na redução da dor, aumento da mobilidade e ganhos de qualidade de vida nas dimensões física e psicológica, além das melhorias em todos os desfechos intermediários relacionados às anormalidades bioquímicas observadas na HLX.

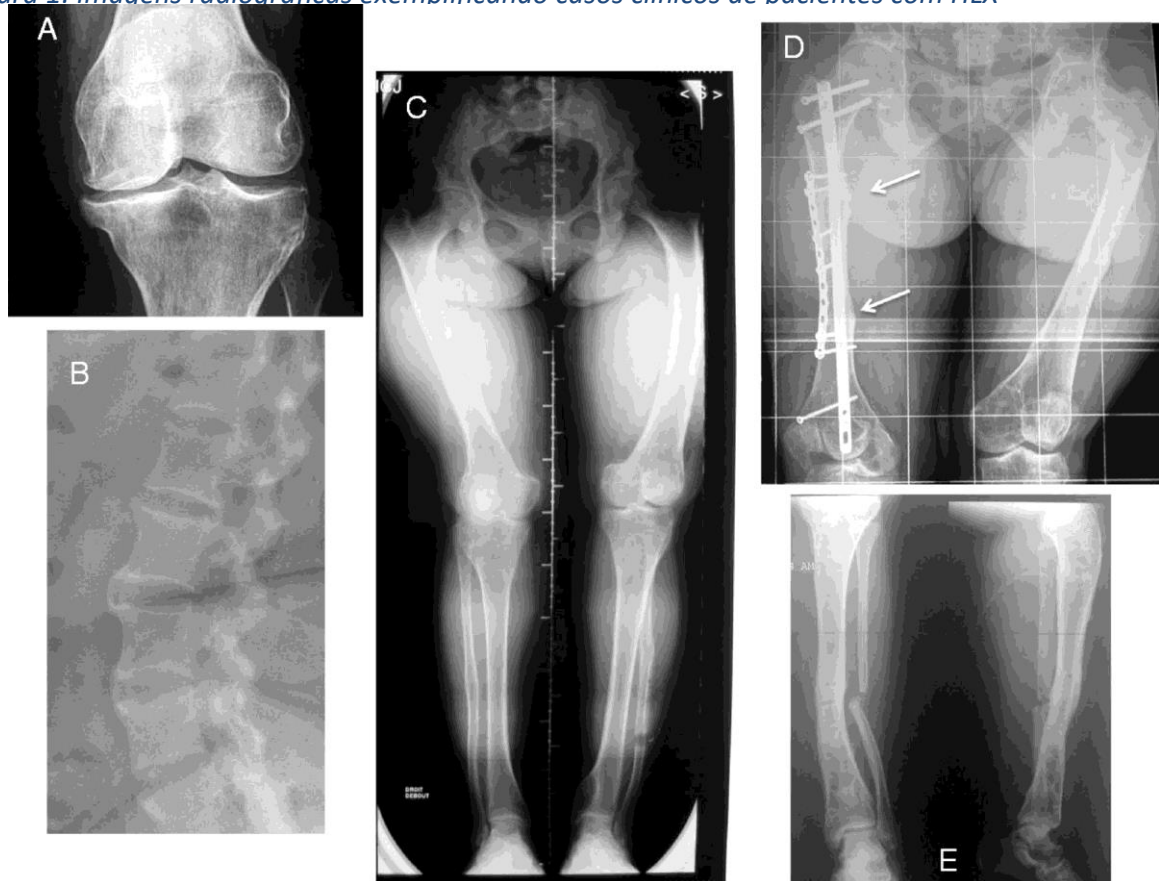
Frente aos resultados dos ensaios clínicos e à experiência de uso acumulada desde o início da pesquisa clínica em 2008, é possível afirmar que a disponibilização do burosumabe para a população adulta portadora da HLX, uma doença ultrarrara, trará benefícios indiscutíveis para esses pacientes.

Desta forma, este PTC tem por objetivo agrupar evidências de eficácia, segurança e custo-efetividade que corroboram a incorporação do burosumabe (Crysvita®) como opção terapêutica para o tratamento de pacientes adultos com HLX no SUS.

2. Generalidades sobre a doença

A *hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX)*, também chamada de *raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X*, é uma doença hereditária com transmissão em caráter dominante, cujas características principais são os baixos níveis de fósforo sérico, deficiência na mineralização óssea e raquitismo e osteomalácia^{55,56,62}. É considerada a forma mais comum de raquitismo hereditário e é a etiologia mais frequente (aproximadamente 80% dos casos) entre as doenças hereditárias que cursam com alta perda renal de fósforo^{10,55}. A Figura 1 e a Figura 3 mostram algumas das consequências da HLX.

Figura 1: Imagens radiográficas exemplificando casos clínicos de pacientes com HLX



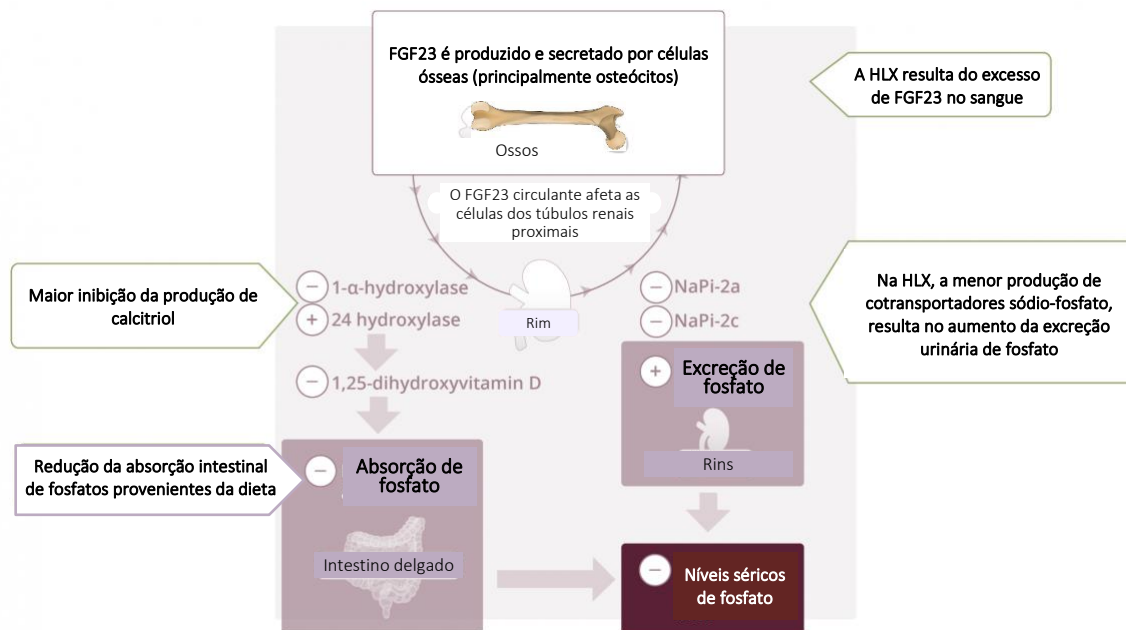
Obs.: (A) Osteoartrite do joelho em uma mulher de 28 anos com deformidades ósseas persistentes após a adolescência. (B) Entesopatias na coluna vertebral em um paciente de 35 anos com HLX. (C) Deformidades nas pernas em um jovem adulto, requerendo cirurgias corretivas. (D) Consequências do raquitismo e osteomalácia em um paciente de 30 anos não tratado e com visível desmineralização óssea e a osteoartrite do quadril; as setas mostram fraturas. (E) Fraturas de fíbulas em um paciente após cirurgias corretivas em ambas as tíbias.

Fonte: *Endocrine Connections* 3, 1; [10.1530/EC-13-0103](#)

A fisiopatologia da HLX é explicada por mutações que inativam o gene *PHEX* expresso em osteoblastos; a inativação do *PHEX* reduz a produção de fosfatase alcalina óssea e aumenta os níveis séricos de FGF23¹⁹. Menores concentrações de fosfatase alcalina óssea implicam em aumento da atividade da osteopontina, o que leva à inibição da mineralização óssea. Em relação ao aumento do FGF23, ainda não está claro qual é o mecanismo pelo qual está associado à anormalidade do *PHEX*, porém há hipóteses de que a inativação do gene *PHEX* gera um mau funcionamento do sensor de fósforo nos osteócitos, resultando em produção e secreção inadequadas de FGF23^{19,21}. O excesso de FGF23 produz três efeitos que levam à redução dos níveis séricos de fosfato e vitamina D: i. inibe a reabsorção tubular proximal renal de fósforo; ii. suprime

a enzima 1- α -hidroxilase (CYP27B1), responsável pela formação do calcitriol; e iii. aumenta a expressão da 24-hidroxilase (CYP24A1), enzima que degrada o calcitriol²⁰ (Figura 2). As baixas concentrações séricas de fosfato e calcitriol implicam em prejuízo da mineralização óssea, uma vez que a manutenção de uma concentração normal de fosfato no meio extracelular é importante para a formação de cristais de hidroxiapatita* e para o processo de mineralização óssea.¹²

Figura 2: Representação esquemática das alterações metabólicas observadas na HLX



Fonte: International HLX Alliance (<https://HLXalliance.org/HLX/>)

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 masculino⁶³. Whyte *et al.* (1996) estudaram 116 indivíduos com HLX e observaram que a gravidade da doença varia de indivíduo para indivíduo, mesmo entre aqueles da mesma família. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas atribuíveis ao gênero (as mulheres aparentam ser menos afetadas, por efeitos de hormônios sexuais a partir da puberdade), etnia ou origem materna ou paterna da mutação⁶⁴.

Diversas mutações inativadoras do gene PHEX podem causar HLX, sendo que não há correlação entre o genótipo e o fenótipo, aparentemente⁶⁵.

Na CID-10 (Classificação Internacional de Doenças), a hipofosfatemia ligada ao cromossomo X está enquadrada no código E83.3 – Distúrbios do metabolismo do fósforo⁵². No site *OrphaNet*, esta doença também aparece classificada sob o código 5C63.22 no CID-11, 307800 no sistema OMIM[†] e 12943 no site GARD[‡]. No SIGTAP[§] do Ministério da Saúde, os códigos de procedimento associados ao burosumabe mostraram que os seguintes códigos do CID-10 são pertinentes à sua prescrição:

* A hidroxiapatita é uma forma cristalina de fosfato de cálcio, com a fórmula química $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$. A estrutura da hidroxiapatita fornece rigidez e resistência aos ossos e dentes

[†] OMIM = *Online Mendelian Inheritance in Man*, site <https://omim.org/>

[‡] GARD = *Genetic and Rare Diseases Information Center*, site <https://rarediseases.info.nih.gov/>

[§] Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS⁴⁵

- E550 Raquitismo ativo
- E559 Deficiência não especificada de vitamina D
- E643 Sequelas do raquitismo
- E833 Distúrbios do metabolismo do fósforo
- M830 Osteomalácia puerperal
- M831 Osteomalácia senil
- M832 Osteomalácia do adulto devida a má-absorção
- M833 Osteomalácia do adulto devido à desnutrição
- M838 Outra osteomalácia do adulto

2.1. Apresentação da doença

HLX é uma condição vitalícia que exige tratamento e monitoramento contínuos; enquanto algumas pessoas com HLX podem ter apenas baixa estatura, outras podem desenvolver morbidades significativas com o envelhecimento⁵³. Os principais achados clínicos na HLX em adultos são baixa estatura e raquitismo e/ou osteomalácia⁵⁴.

Nos adultos, a HLX leva a diversas complicações, entre aquelas que se iniciam na infância e outras que decorrem da incapacidade de manter a rigidez das estruturas ósseas além do comprometimento de origem extra-esquelética. Tais complicações podem ser resumidas como segue:

- Deformidades dos membros inferiores, como curvaturas e torções persistentes, que podem levar ao desalinhamento das pernas (muitas vezes exigindo cirurgias) e alterações da marcha¹⁵. Essas deformidades se iniciam na infância, mas são progressivas e permanentes - na idade adulta, levando à necessidade de dispositivos como bengalas, andadores e muletas³, podendo até exigir o uso de cadeiras de rodas. Essas deformidades, associadas às fraturas e prejuízo na produção da molécula de energia (ATP), também levam a dores, que podem ser intensas e potencialmente incapacitantes durante toda a vida^{6,7}. Desta maneira, os adultos apresentam complicações que não são somente sequelas da doença na infância.
- Fraturas e pseudofraturas* de ossos de sustentação, como a pelve, cabeça femoral, diáfises do fêmur, tíbia, fíbula, calcâneo e metatarsos. Na HLX, tais eventos são comuns em adultos, devido à osteomalacia progressiva e pelo impacto da sustentação prolongada do peso sobre ossos com mineralização deficiente, além de articulações desalinhadas^{3,4}. É pela desmineralização deficiente que a maioria das fraturas e pseudofraturas não se consolida (pseudoartrose), a despeito de fixações ortopédicas.
- Fraqueza muscular, que poderá ser resultante do reduzido uso da musculatura, devido às dificuldades de movimentação, assim como dos efeitos da hipofosfatemia sobre a produção de energia^{† 9,13-15}.
- Entesopatias, nomeadamente ossificação de ligamentos longitudinais e osteófitos ao redor de grandes articulações.⁹. Hardy *et al* (1989) afirmam que 100% dos indivíduos portadores de HLX com mais de 30 anos de idade apresentam entesopatias⁸. As entesopatias são fator determinante da limitação dos movimentos e redução significativa da qualidade de vida e capacidade laboral.

* As pseudofraturas na HLX são definidas como trechos ósseos com menor mineralização e densidade, portanto mais propensos a fraturas¹²¹. Embora possam surgir em todos os ossos, são mais preocupantes quando surgem em ossos mais sujeitos a esforços mecânicos. Podem se apresentar com sintomas como dor localizada, inchaço e sensibilidade ao toque.

† Entesopatias são deficiências nas ligações entre os ossos e os tendões, fundamentais para a mobilidade e estabilidade das articulações, e associadas a dor e dificuldades de movimentos.

- Osteoartrite* precoce, parcialmente explicada pela carga mecânica associada à deformidade dos membros inferiores, e pela presença de entesopatias e ossificação irregular⁹.
- Risco aumentado de osteoporose⁶⁶ (fragilização óssea devido à perda de massa e deterioração da estrutura dos ossos, enquanto a osteomalacia provém de mineralização deficiente).
- Problemas dentários, como periodontite, odontite, abscessos e perda de dentes⁹⁻¹².
- Perda de audição, devida à alteração do balanço eletrolítico, inflamações e inibição local da fosfatase alcalina não específica, além de malformação do osso temporal na infância¹².

As alterações musculoesqueléticas e extra-esqueléticas, como a provável redução da produção de ATP, a molécula que armazena energia, na HLX resultam em dor crônica, rigidez e fadiga, afetando a mobilidade e a capacidade de realizar atividades diárias, até mesmo as mais simples como caminhar, vestir e realizar a higiene diária, o que limita a vida social, familiar e profissional dos pacientes. Tais limitações levam a sérios prejuízos emocionais para os indivíduos afetados^{9,12}.

Além desses, uma série de outros problemas podem afetar os pacientes de HLX, como fraturas ósseas espontâneas por estresse, estenose do canal espinal, compressão da medula espinal e degenerações articulares^{12,53,67}. Para minorar o sofrimento dos pacientes, podem ser necessárias cirurgias corretivas das deformidades, por vezes requerendo repetição das mesmas por necessidade de melhorias ou correção de problemas de cirurgias anteriores; na HLX, os tempos de cicatrização óssea após fraturas e cirurgias ortopédicas são mais prolongados do que o normal, às vezes exigindo vários meses de imobilização^{6,25,54}.

Adultos e crianças com HLX também apresentam alta prevalência de obesidade, em parte explicada pelo prejuízo da mobilidade e pelas alterações musculoesqueléticas anteriormente mencionadas¹². Também predispõe a esta condição a fadiga muscular, frequente entre os pacientes com HLX.

Em relação a problemas odontológicos, além do sofrimento gerado por abscessos dentários recorrentes e espontâneos, é comum a perda de dentes permanentes^{53,68}. Perda auditiva neurossensorial também tem sido relatada para esses pacientes^{52,69}. Hipertensão arterial é frequentemente diagnosticada nos pacientes que são tratados com fosfato, devido ao HPT (hiperparatireoidismo) secundário[†] associado a essa terapia⁷. A obesidade desenvolvida por estes pacientes pode exacerbar a hipertensão arterial.

Todas essas morbidades associadas à HLX tornam perceptível que essa doença leva a uma perda substancial da qualidade de vida e a custos diretos e indiretos para o paciente, para os sistemas de saúde e para a sociedade^{17,70}.

Um estudo sobre as características de pacientes com HLX desenvolvido por Skrinar *et al* (2019)⁶, envolvendo 232 adultos e 90 crianças, mostrou que os indivíduos com essa doença apresentam estatura menor do que o normal para a faixa etária (variando de -1,4 até -2,8 do Escore Z[‡]), conforme se observa na Tabela 1. No mesmo estudo, intervenções cirúrgicas foram relatadas para 94% dos adultos. A quase totalidade dos participantes adultos (97%) reportou dor óssea ou articular no ano que antecedeu o estudo. Além disso, 63% dos indivíduos também reportaram dor muscular⁶.

* A osteoartrite (também conhecida como osteoartrose ou artrite) é uma doença na qual a cartilagem protetora que cobre as extremidades dos ossos se desgasta ao longo do tempo, resultando em dor, inchaço e dificuldade de movimento nas articulações afetadas. Manifesta-se mais comumente nas articulações que suportam peso, como os joelhos, quadris e coluna vertebral.

† O hiperparatireoidismo (excesso de produção do hormônio da paratireoide) pode ter origem em: i) alterações das próprias glândulas paratireoides (primário); ii. efeito de uma condição subjacente (secundário, como ocorre na deficiência de cálcio); ou iii. resultado da persistência do hiperparatireoidismo secundário, mesmo quando as condições subjacentes são corrigidas (hiperparatireoidismo terciário). Pode levar a complicações como osteoporose, litíase renal, fraqueza muscular, fadiga e outros problemas de saúde.

‡ O Escore Z representa quantos desvios-padrão o valor obtido do peso ou da altura de um indivíduo está afastado da média de referência para cada idade.

Tabela 1 Skrinar et al (2019): Altura média (em cm) em função da idade para pacientes com HLX

Idade em anos (N)	Homens		Mulheres	
	Valor normal	HLX (altura (DP))	Valor normal	HLX (altura (DP))
2 – 4 (4 M/9 H)	106,7	88,4 ($\pm 10,3$)	105,8	90,6 ($\pm 3,6$)
5 – 12 (32 M/25 H)	155,8	122,9 ($\pm 19,5$)	156,2	120,9 ($\pm 13,3$)
13 – 17 (11 M/5 H)	174,9	153,8 ($\pm 9,1$)	162,5	150,7 ($\pm 10,8$)
18 ou mais (164 M/54 H)	176,3	162,5 ($\pm 9,6$)	161,7	148,2 ($\pm 8,7$)

Legenda: H = homens; M = mulheres; N = número de indivíduos estudados; DP = Desvio-Padrão

Fonte para valores normais: valores médios da tabela *Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2011–2014* (https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_03/sr03_039.pdf)

Além disso, podem surgir problemas devido ao tratamento ou diagnóstico incorreto ou inadequado, uma vez que há falta de diretrizes de tratamento disseminadas de forma ampla e a conscientização sobre a HLX e seu diagnóstico ⁵³.

A HLX não é uma doença mortal, embora Hawley *et al* (2019) tenham identificado uma redução global da expectativa de vida nos indivíduos afetados em relação à população normal; estes pesquisadores empreenderam um estudo envolvendo 522 pacientes no Reino Unido com HLX, observando que a expectativa de vida nesse grupo foi de 64 anos (IQR 58 – 74), enquanto em um grupo- controle foi de 72,5 anos (IQR 29 – 71), representando uma diferença de cerca de 8 anos ⁷¹.

2.2. Qualidade de Vida

A Qualidade de Vida relacionada à Saúde (HRQoL) dos pacientes adultos com HLX é bastante prejudicada pela doença. Deformidades ósseas, baixa estatura e compleição física desproporcional são problemas visualmente perceptíveis, que vêm acompanhados de dificuldades de locomoção, rigidez, dores crônicas e problemas odontológicos graves (cáries, abscessos e perda de dentes). As anormalidades esqueléticas adquiridas na infância geralmente requerem correções cirúrgicas ao longo da vida. Além disso, os tratamentos atualmente disponíveis à base de fosfatos por via oral podem levar a efeitos adversos gastrointestinais e a importantes anormalidades metabólicas e endócrinas.

Um estudo recentemente publicado por Lo *et al* (2020) realizou uma avaliação profunda a respeito dos impactos orgânicos e psicossociais da HLX ao longo da vida dos pacientes. Foi um estudo transversal e qualitativo de 30 indivíduos vivendo no Reino Unido (N = 18), Finlândia (N = 6), França (N = 4), Alemanha (N = 1) e Luxemburgo (N = 1), que foram entrevistados entre janeiro e abril de 2019. Os indivíduos, com diagnóstico confirmado de HLX, tinham idade média de 40 anos (variando de 26 a 69), sendo 21 mulheres e 9 homens, dos quais 4 (13%) estavam incapacitados para trabalhar por motivos de saúde. Dor, rigidez, fadiga e mobilidade comprometida foram os sintomas mais comuns do HLX que os participantes relataram como afetando suas vidas, com pelo menos nove em cada dez relatando esses sintomas. Problemas odontológicos (particularmente abscessos dentários) e baixa estatura foram relatados por 3 em cada 4 entrevistados. As deficiências físicas mais comumente relatadas incluíam dificuldade para caminhar e para permanecer em pé ou realizar movimentos que exigiam flexibilidade articular. Essas deficiências diminuía a capacidade de realizar quaisquer atividades sociais, de lazer ou de trabalho, incluindo tarefas domésticas. Alguns participantes relataram usar dispositivos auxiliares ou ter modificado os ambientes de vida e trabalho para lhes permitir viver com problemas de mobilidade e baixa estatura ¹⁶.

A Figura 3 mostra o aspecto físico de alguns indivíduos jovens com HLX.

Ainda em relação ao estudo de Lo *et al* (2020), a maioria dos participantes relatou algum impacto psicossocial da HLX, com experiências negativas muito comuns, incluindo *bullying* e outros comportamentos desagradáveis em resposta à sua aparência física. Essas experiências afetavam o bem-estar psicológico dos participantes, resultando frequentemente em baixa autoestima, sentimentos de serem "diferentes" de outras pessoas, frustração e depressão. A maioria também fazia uso de analgésicos

para controlar a dor, variando desde medicamentos de venda livre até opioides. Esses pacientes também relataram preocupação com a transmissão da doença para seus descendentes ou sentiam-se culpados quando seus filhos apresentavam a doença. Um dos fatos observados foi que complicações musculoesqueléticas, incluindo osteoartrite, surgem precocemente nos pacientes com HLX, enquanto na população em geral é uma doença que se manifesta com o envelhecimento ¹⁶.

Figura 3: Imagens de pacientes apresentando deficiências associadas à HLX



Obs.: (A) Menino de 10 anos com arqueamento característico (*geno varo*) dos membros inferiores. (B) Mulher de 18 anos com grave deformidade nas extremidades inferiores. (C) Jovem com deformidade característica em *genu valgum* nas extremidades inferiores.

Fonte: Drezner MK, Whyte MP. Heritable Renal Phosphate Wasting Disorders, in: *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease (Second Edition)*, 2018. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/x-linked-hypophosphatemia>

Um estudo sobre HRQoL foi realizado na França por Che *et al* (2016), envolvendo 52 adultos com HLX. Foram utilizados os questionários HAQ*, RAPID3† e SF-36 a fim de avaliar a gravidade da incapacidade funcional e o impacto da doença na HRQoL, comparando os resultados com aqueles obtidos de portadores de espondiloartrite axial (Ax-SpA)‡, um distúrbio reumatológico com HRQoL conhecidamente baixa. Foi observado que 84,6% dos pacientes acometidos pela HLX apresentavam redução da HRQoL, que se mostrava significativamente pior com o envelhecimento e presença de lesões estruturais. A comparação dos escores de HRQoL mostrou-se significativamente pior na HLX em comparação à Ax-SpA. A presença de entesopatias foi significativamente associada com um pior escore de RAPID3 (OR 4,45; IC95% 1,09 a 18,29; $p=0,038$). A dimensão da saúde mental do SF-36 mostrou melhoria nos pacientes tratados com suplementos de fosfato (OR 0,14; IC95% 0,03 a 0,57; $p=0,007$) e vitamina D (OR 0,26; IC95% 0,07 a 0,98; $p=0,047$) ¹⁷.

Um estudo de coorte prospectivo no Reino Unido, com 24 pacientes adultos com HLX, utilizou o questionário EQ-5D-5L[§] com uma escala visual analógica de 0 (pior saúde) até 100 (melhor saúde) para avaliação da HRQoL. Nele, os autores descreveram que dor/desconforto foi o domínio com alterações mais significativas, com 21% dos pacientes relatando problemas graves e 42% problemas moderados,

* HAQ = *Health Assessment Questionnaire* (Maska L *et al*, *Arthritis Care Res.* 2011 Nov;63 Suppl 11:S4-13)

† RAPID3 = *Routine Assessment of Patient Index Data 3* (Pincus T *et al*, *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(4):773-8)

‡ A espondiloartrite axial constitui um grupo de doenças inflamatórias crônicas que afetam principalmente a coluna vertebral e as articulações sacrílicas, causando dor crônica e inflamação na parte inferior das costas, rigidez matinal prolongada, fadiga e, em alguns casos, dor e inflamação em outras articulações.

§ <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>

seguidos da mobilidade (13% dos pacientes relataram problemas extremos, 8% problemas severos, 25% moderados, 42% pequenos e 13% sem problemas). Apesar da carga física da doença, a maioria dos participantes relatou baixos níveis de ansiedade/ depressão e problemas mínimos com o autocuidado e atividade habitual ¹⁸.

Skrinar *et al* (2019) realizaram uma pesquisa envolvendo 232 adultos com HLX cuja abrangência e nível analítico sobre a carga imposta pela HLX aos pacientes sugerem o interesse em analisar a publicação com mais detalhes, como segue.

2.2.1. Skrinar *et al.* (2019) – *J Endocrine Society*

The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey ⁶

Objetivo do estudo:

De acordo com os autores, a maioria das pesquisas sobre a HLX se concentrou na genética, bioquímica e apresentação clínica, além dos efeitos dos tratamentos. Porém, pesquisas adicionais eram necessárias para compreender, de forma mais ampla, a carga da doença sobre os pacientes e cuidadores. Desta maneira, resolveram empreender este estudo, denominado *HLX Burden of Disease Study* (Estudo da Carga da Doença HLX), para avaliar e relatar o impacto da HLX sobre a HRQoL, assim como para ajudar a avaliar a viabilidade e adequação dos PRO (Desfechos Relatados pelos Pacientes) como indicadores para ensaios clínicos que investigariam a eficácia e a segurança do burosumabe para HLX. Apesar disso, este estudo não realizou comparações entre tratamentos.

Metodologia e população

Este foi um estudo não intervencional que envolveu 322 pacientes (232 adultos e 90 crianças) com HLX, os quais foram recrutados por meio do patrocinador, a *The HLX Network Inc* ^{*}, uma ONG (Organização Não-Governamental), assim como por clínicos com experiência no tratamento de pacientes com HLX e/ou interesse nesta pesquisa.

Para a coleta de informações foi criado um questionário *on-line* que, além de iniciar por um termo de consentimento informado, solicitava dados demográficos, história familiar, históricos diagnóstico, médico e cirúrgico, presença de sintomas clínicos específicos da HLX, tratamentos, medicamentos e necessidade de dispositivos de apoio. Os itens de PRO foram utilizados para avaliar dor, incapacidade e HRQoL. Os questionários foram disponibilizados nos idiomas inglês, francês, espanhol, português e alemão, durante o período de junho de 2014 até fevereiro de 2016.

Os respondentes deveriam ter idade ≥ 18 anos; a versão adulta do questionário deveria ser preenchida pelo próprio paciente, enquanto a versão para pacientes com idade < 18 anos deveria ser respondida por um pai ou cuidador. Adiante, serão comentados apenas os itens relacionados à investigação em adultos.

A pesquisa dos PRO incluiu os questionários[†]: i. WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), para avaliar dor, rigidez e função física (Belamy N, 2009 *apud* ⁶); ii. BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*), para avaliar a gravidade da dor e a interferência causada por ela no cotidiano do paciente (Cleeland C, 2009 *apud* ⁶); e iii. SF-36 v2 (*36-Item Short Form Health Survey version 2*), para avaliar a qualidade de vida geral dos pacientes (Ware JE & Sherbourne CD, 1992 *apud* ⁶). Os valores das MDCS (Menores Diferenças Clinicamente Significativas) foram extraídos das publicações (manuais de uso e literatura científica) de cada instrumento.

Para as análises estatísticas, as características demográficas e da doença foram examinadas usando distribuições de frequência e resumos das medidas. Escores z de estatura para idade e percentis que padronizam a estatura para idade e sexo foram calculados usando dados normativos da tabela de crescimento clínico do *Centers for Disease Control/National Center for Health Statistics* (Kuczmarski RJ *et al.*, 2000 *apud* ⁶). Os escores PRO são relatados como as médias amostrais estimadas, comparadas a valores normais para a população dos EUA (vide as mesmas referências mencionadas no parágrafo imediatamente anterior).

Resultados

^{*} <https://xlhnetwork.org/>

[†] Nos anexos deste PTC há uma breve descrição dos instrumentos usados para a avaliação dos PROs

Foram coletadas respostas de 232 adultos, cujas características são apresentadas pela Tabela 2. Os dados reportados neste estudo foram coletados entre junho de 2014 e fevereiro de 2016. Embora as respostas da pesquisa tenham sido recebidas de 30 países, a maioria dos respondedores (67%) era dos Estados Unidos.

Tabela 2 Skrinar (2019): Características básicas dos pacientes do estudo

Características demográficas	Adultos (n = 232)
Idade em anos, média (DP)	45,6 (12,9)
Sexo feminino, n (%)	177 (76,3)
Idade de início dos sintomas em anos, média (DP)	3,2 (7,2)
Idade ao diagnóstico de HLX em anos, média (DP)	9,3 (13,5)
Mutação PHEX (autorreferida), n (%)	90 (39,0)
Uso atual de fosfato e calcitrol	110 (47,4)

O intervalo das idades foi de 18 a 74 anos, sugerindo representatividade ao longo da vida nesta amostra transversal.

No momento da conclusão da pesquisa, 49% (114/232) dos adultos estavam sendo tratados com fosfato oral e 64% com metabólitos ativos de vitamina D. Nenhum desses adultos relatou ter feito uso de burosumabe.

A menção de "baixa estatura" foi observada nas respostas de 86% (200/232) dos respondentes. As médias de estatura desse grupo foram de 148,2 $\pm$ 8,7 cm (escore z = -2,4 $\pm$ 1,3) em 164 mulheres e de 162,5 $\pm$ 9,6 cm (escore z = -2,0 $\pm$ 1,3) para 54 homens.

O arqueamento dos membros inferiores, que exacerba a redução da altura derivada do retardo no crescimento dos ossos longos, foi comum entre os respondentes, com arqueamento da tíbia e/ou fíbula relatado em 77% (178/232), e arqueamento do fêmur em 66% (152/232), enquanto *genu valgo** foi relatado por 27% (63/232) dos adultos.

Intervenções cirúrgicas foram relatadas por 94% dos adultos (Tabela 3). Mais da metade (61%) dos adultos relataram história de serem submetidos a osteotomias.

Tabela 3 Skrinar (2019): Procedimentos cirúrgicos realizados em indivíduos portadores de HLX

Procedimento Cirúrgico	n (%)
Osteotomia [†]	142 (61,2)
Fixação de placas de crescimento	14 (6,0)
Cirurgia de crânio (craniotomia/craniectomia)	6 (2,6)
Artroplastia total de joelho	21 (9,1)
Artroplastia total de quadril	16 (6,9)
Correção cirúrgica de danos em cartilagens	18 (7,8)
Correção cirúrgica de fraturas	13 (5,6)

Nos adultos, 44% (102/232) citaram história de fraturas (não distinguindo fraturas de pseudofraturas), em especial nos membros inferiores, o que é uma complicação comum nessa população e decorrente da progressão da osteomalacia e do impacto da sustentação prolongada do peso sobre ossos pouco mineralizados e articulações desalinhadas. Para os adultos com história de fratura, a média (DP) de idade na primeira fratura foi de 26,4 ($\pm$ 15,7) anos; 42% (43/102) desses respondedores relataram pelo menos três fraturas em sua história. A frequência de fraturas em função de sua localização é relatada pela Tabela 4.

* *Genu valgo* é o termo usado para relatar uma conformação dos membros inferiores na qual os joelhos se aproximam um do outro, enquanto os tornozelos ficam mais afastados, dando às pernas a aparência de um "X"

[†] A osteotomia é um procedimento cirúrgico ortopédico no qual um osso é cortado deliberadamente para alterar seu alinhamento ou sua forma. Essa técnica é frequentemente utilizada para corrigir deformidades ósseas, realinhar articulações ou redistribuir o peso sobre as superfícies articulares.

Tabela 4 Skrinar (2019): História de fraturas em adultos com HLX

Localização	n/N (%)	Número de indivíduos					Idade em anos, média (±DP)
		1	2	3	4	5	
Todas as localizações	102/232 (44)	—	—	—	—	—	—
Fêmur (coxa)	43/232 (18,5)	21	9	6	0	6	29,3 (16,0)
Pé	32/232 (13,8)	20	4	3	1	4	36,9 (13,2)
Tíbia/Fíbula (canela)	30/232 (12,9)	16	7	1	1	5	19,8 (12,7)
Quadril	16/232 (6,9)	8	4	3	0	1	37,9 (16,3)
Mão/punho	14/232 (6,0)	9	4	0	0	1	25,8 (18,2)
Antebraço	10/232 (4,3)	1	2	3	3	1	27,8 (18,7)
Dedos	8/232 (3,4)	4	1	1	0	2	23,0 (8,1)
Costas	6/232 (2,6)	3	1	0	0	2	39,6 (18,7)

Obs.: n/N = número de indivíduos que sofreram fraturas / número total de adultos avaliados

Na pesquisa com adultos, 46%, 27% e 19% dos entrevistados relataram osteófitos* (espóres ósseos), entesopatia (calcificações de tendões e ligamentos) e estenose espinhal (estreitamento do canal vertebral), respectivamente, sendo que a frequência desses achados aumentou com a idade.

A dor foi altamente prevalente entre os respondedores (Tabela 5). Quase todos os adultos (97%) relataram ter sentido dor óssea ou articular, e 64% relataram dor muscular no ano anterior à realização da pesquisa. Em 67% (156/232) dos adultos respondedores, a dor foi intensa o suficiente para justificar o uso de medicamentos pelo menos uma vez por semana, sendo 69% utilizando medicamentos de venda livre, como paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroides, e 21% medicamentos sob prescrição médica, como oxicodona, paracetamol com codeína, hidrocodona e corticoides. Apesar do uso desses medicamentos, os escores médios de intensidade da dor, pior dor (dor em seu pior momento nas últimas 24 horas) e interferência da dor, todos medidos pelo BPI, foram de 3,7, 5,1 e 4,2, respectivamente, indicando dor de intensidade moderada que interfere na função diária. Os escores de dor foram maiores nos adultos que relataram história de fratura, com valores de 4,0, 5,6 e 4,9, respectivamente.

Tabela 5 Skrinar (2019): Número (%) de pacientes com HLX relatando dores no ano que antecedeu a pesquisa

Localização	Dor óssea	Dor articular
Costas	69 (29,7)	120 (51,7)
Quadril	92 (39,7)	137 (59,1)
Perna superior (coxa)	74 (31,9)	—
Joelho	106 (45,7)	177 (76,3)
Perna inferior (canela)	78 (33,6)	—
Tornozelo	74 (31,9)	119 (51,3)
Pé	81 (34,9)	94 (40,5)
Dedos	27 (11,6)	47 (20,3)

A ocorrência de rigidez articular (falta de flexibilidade ou dificuldade para mover uma articulação, podendo ser acompanhada de dor, desconforto ou sensação de “travamento”) ou redução da amplitude dos movimentos foi relatada por 91% dos adultos. O escore médio do domínio rigidez do WOMAC relatado pelos adultos foi de 50,3, notavelmente maior do que o escore médio populacional de 20,1 (nos EUA). A osteoartrite, que provavelmente contribuiu para a ocorrência de dor e rigidez articular, foi relatada por 54% (126/232) dos adultos.

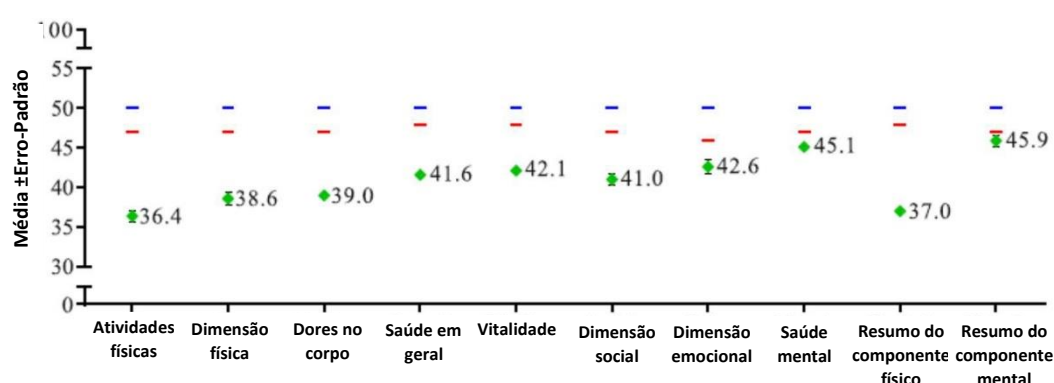
* Osteófitos (também conhecidos como “bicos de papagaio” ou “espóres ósseos”), são crescimentos ósseos anormais que se desenvolvem nas margens das articulações (mais comumente na coluna vertebral). Podem causar dor, rigidez, inflamação, restrição de movimento articular e compressão de estruturas nervosas

A maioria dos indivíduos com HXL que responderam esta pesquisa relatou uma história de sintomas clínicos e condições que podem afetar a mobilidade, incluindo uma marcha ou maneira incomum de caminhar/correr (86% dos adultos), fraqueza muscular (60%) e uso de dispositivos de caminhada (31%).

Os dados sobre os prejuízos à função física relatados no questionário WOMAC mostraram um escore médio de 40,8, substancialmente mais elevado do que a média populacional de 15,4 (nos EUA), revelando as limitações impostas pela HLX aos pacientes.

Em relação ao HRQoL, avaliado com o uso do instrumento SF-36 v2, foi constatado que os indivíduos com HLX sofrem prejuízos em todas as dimensões avaliadas, particularmente aquelas envolvendo as funções físicas (Figura 4). A média dos escores do SF-36 v2 foi de 37,0 ($\pm 10,2$), o que representa mais de 1 desvio-padrão abaixo do normal, que é 50.

Figura 4 Skrinar et al (2019): Escores de HRQoL em adultos com HLX



Obs.: azul = valores normais; vermelho = 1 ponto a menos no escore (diferença minimamente significativa); verde = valores obtidos com pacientes com HLX; dados de normalidade obtidos por pesquisa da população dos EUA

Fonte: ⁶

Entre os adultos, foi perguntado "Se você tivesse que passar o resto da sua vida na sua condição atual, como se sentiria?" 30% dos entrevistados responderam "muito insatisfeito", 30% "um pouco insatisfeito", 21% "neutro", 14% "um pouco satisfeito" e 5% "muito satisfeito" ⁶.

Conclusões

De acordo com os autores do estudo *HLX Burden of Disease Survey*, seus resultados expandiram nossa compreensão sobre a HLX sob a perspectiva do paciente. Os resultados sugerem que crianças e adultos com HLX estão convivendo com uma doença crônica, progressiva e debilitante que causa dor e afeta a mobilidade e a qualidade de vida relacionada à saúde. Sintomas e condições não resolvidos experimentados na infância levam a complicações substanciais na vida adulta, e complicações adicionais surgem à medida que a doença progride.

2.3. Epidemiologia

Existe hoje uma heterogeneidade no que tange aos dados de prevalência para HLX, que, segundo Trombetti *et al.* (2022) pode estar relacionada a vieses de seleção ou a diferentes origens genéticas entre as populações ¹².

Considerando dados de prevalência internacionais, de acordo com PCDT de Raquitismo e Osteomalácia, publicado em 2022 pelo Ministério da Saúde, "é possível estimar que no Brasil deve haver cerca de 211 a 1.900 indivíduos com HLX para a atual população brasileira"²⁴, números que assumem a prevalência variando entre 1 e 9 casos por milhão de habitantes (usando a população estimada pelo Censo 2022 do

IBGE⁴⁷ de 203.080.756 habitantes).

Tratando da epidemiologia no Brasil, foi publicado um estudo por Moreira *et al.* (2020)⁴⁹, descrevendo dados epidemiológicos de HXL na população do Estado do Paraná. Ao todo, a pesquisa identificou 57 crianças e adultos com diagnóstico clínico e laboratorial de HLX no Paraná durante o ano de 2018, o que permitiu estimar uma **prevalência de 5 casos por milhão de habitantes**. As características principais dessa população são informadas pela Tabela 6.

Tabela 6 Moreira (2020): Características gerais de 57 pacientes de HLX no Paraná

Características clínicas	Valores*
Sexo	
Feminino	23 (40,4%)
Masculino	15 (26,3%)
Não informado	19 (33,3%)
Idade na coleta de dados (grupos)	
0 a 3 anos	4 (7,0%)
4 a 10 anos	9 (15,8%)
11 a 20 anos	13 (22,8%)
21 a 30 anos	22 (38,6%)
≥ 31 anos	9 (15,8%)
Mediana de idade no momento da coleta de dados (variação)	22 anos (1 – 55 anos)
Mediana do tempo de diagnóstico (variação)	15 anos (6 meses – 45 anos)
História familiar positiva para HLX	34 (59,64%)
Deformidade em membros inferiores	52 (91,2%)
Fraturas por fragilidade	16 (28,1%)
Complicações renais	11 (19,3%)
Nefrocalcinose	7
Nefrolitíase	3
Nefropatia membranosa	1

Obs.: * = números absolutos e % em relação ao total da coorte

Considerando que o PCDT Raquitismo e Osteomalácia²⁴ indica o burosumabe para idades ≤17 anos e 11 meses, extraímos do Censo 2022 do IBGE⁴⁷ os números da população com idade ≥18 anos, que somou 154.325.920 habitantes (sendo 52% do sexo feminino). Aplicando a prevalência de 5 casos de HLX por milhão de habitantes, obteremos um total de **772 adultos portadores de HLX**, ou um número situado entre 154 e 1.389 casos, se aplicarmos a faixa de prevalências (variando entre 1 e 9 casos por milhão) citada no PCDT Raquitismo e Osteomalácia²⁴. Cumpre citar que este não será o número de pacientes aplicado à Análise de Impacto Orçamentário, o qual será ajustado por alguns fatores.

Outra publicação que vem reforçar tais estimativas de prevalência da HLX é o *XLH Registry* (Padidela *et al.* 2020²) um estudo clínico internacional, multicêntrico não intervencionista, registrado no site clinicaltrials.gov sob o número NCT03193476, e patrocinado pela Kyowa Kirin, fabricante do burosumabe. O sistema está fundamentado em um formulário *on-line* que, com o consentimento informado dos pacientes, coleta dados clínicos continuamente; foi lançado em agosto de 2017 e está planejado para durar 10 anos, ao final dos quais os pesquisadores pretendem ter dados coletados de 1.200 pacientes.

Briot K *et al.* (2022)⁷² publicaram dados coletados pelo *XLH Registry* até o dia 31 de maio de 2022 (aproximadamente 5 anos após o início da coleta), cujos números são apresentados pela Tabela 7. Sobre estes números, e utilizando dados das populações publicados pelo site *World Population Prospects* da ONU⁷³, fizemos os cálculos da prevalência da HLX, mostrando que os valores variaram entre 1,24 até 4,76 casos por milhão de habitantes.

Tabela 7: Estimativa da prevalência de HLX em alguns países com base no XLH Registry

País	População em 2022 ⁷³	Casos registrados no XLH Registry ⁷²	Prevalência estimada (casos/milhão de hab.)
Espanha	47.558.630	59	1,24
França	64.560.542	272	4,21
Itália	59.037.474	110	1,86
Reino Unido	67.394.305	321	4,76
Suécia	10.517.669	43	4,09

Fontes: ^{72,73}

Em que pese a incerteza relacionada à metodologia do *HLX Registry*, fundamentada em registro voluntário, entendemos não ser possível supor que as estimativas de prevalência aqui calculadas possam estar tão distantes de números citados por alguns autores.

Assim sendo, seguimos com a prevalência de 5 casos por milhão, estimando 772 indivíduos como o número potencial de pacientes adultos com HLX no Brasil no ano de 2022. E, excluindo desse número o percentual de 25% da população brasileira que têm a cobertura de planos de saúde privados (número calculado com dados da base da ANS ⁵⁰), o número de brasileiros portadores de HLX, com idade maior ou igual a 18 anos, exclusivamente dependentes do SUS, seria de **617 indivíduos** (em 2022).

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico da HLX é baseado em: i. achados clínicos e bioquímicos; ii. em características morfológicas (deformidades em extremidades, particularmente nos membros inferiores); iii. em sinais radiográficos típicos de raquitismo; e iv. na identificação das mutações genéticas (quando os testes estão disponíveis). Os achados bioquímicos incluem hipofosfatemia, hiperfosfatúria, níveis séricos normais de cálcio e calcidiol* e baixos de calcitriol, e, ainda, níveis séricos elevados de fosfatase alcalina e concentrações inapropriadamente normais ou aumentadas do paratormônio. A excreção de fosfato pode ser avaliada medindo-se a reabsorção tubular máxima em relação à taxa de filtração glomerular (abreviado neste PTC como TmP/TFG). A biópsia do osso ilíaco, não realizada em todos os pacientes e reservada principalmente para fins científicos, revela osteomalácia e lesões no periósteo hipomineralizadas. Para a confirmação do diagnóstico, podem ser usados testes para identificar níveis séricos elevados de FGF23 e testes genéticos moleculares ^{13,52}.

As recomendações para o diagnóstico da HLX em adultos emitidas por Haffner *et al.* (2019)¹³, baseados em um amplo consenso europeu sobre a HLX, são (os graus de evidência e níveis de recomendação são reproduzidos do texto original):

- Em adultos, o diagnóstico de HLX deve ser considerado na presença ou história de deformidades nos membros inferiores e/ou sinais clínicos e/ou radiológicos de osteomalácia (incluindo pseudofraturas, osteoartrite precoce e entesopatias), associados a níveis séricos de fosfato abaixo da faixa de referência relacionada à idade associada à perda renal de fosfato (grau B, recomendação moderada).
- Recomenda-se que os membros de 1º grau da família de um paciente com HLX devam ser investigados para HLX (grau D, recomendação fraca); filhos de homens afetados por HLX não estão em risco.
- Recomendam-se o seguinte item para o início de uma investigação diagnóstica (grau B, recomendação moderada):

* O calcidiol (ou 25-hidroxivitamina D) é um pré-hormônio que é produzido no fígado através da hidroxilação da vitamina D3 (colecalciferol). Esse metabólito é convertido no rim em calcitriol (1,25-[OH]₂D), a forma ativa da vitamina D.

- Testes bioquímicos, incluindo níveis séricos de fosfato, cálcio, fosfatase alcalina, PTH, calcidiol, calcitriol e creatinina, assim como os níveis urinários de cálcio, fosfato e creatinina por uma amostra isolada de urina isolado, usando os dados para calcular a relações TmP/TFG e cálcio:creatinina urinária.
- Recomenda-se excluir a hipótese de síndrome de Fanconi* através da busca de perdas anormais de bicarbonato, aminoácidos, glicose e/ou ácido úrico na urina e proteínas de baixa massa molecular (grau B, recomendação moderada);
- Recomenda-se a confirmação do diagnóstico clínico de HLX por análise genética do gene PHEX em crianças e adultos, se possível (grau B, recomendação moderada)
- Se a análise genética não estiver disponível, níveis plasmáticos elevados de FGF23 e/ou uma história familiar positiva para HLX apoiam o diagnóstico (grau C, recomendação moderada)
- Recomenda-se que outras causas de hipofosfatemia hereditária ou adquirida sejam consideradas se a análise do gene PHEX produzir um resultado negativo para HLX (grau B, recomendação moderada)
- Recomenda-se que o aconselhamento genético seja oferecido a pacientes com HLX, especialmente na transição da infância para a maturidade e para famílias que planejam gestações (grau C, recomendação moderada)
- Métodos para detecção de mutações PHEX podem ser aplicados ao diagnóstico genético pré-implantacional (fertilização *in vitro*) ou diagnóstico pré-natal. No entanto, as recomendações devem ser adaptadas às normas éticas e legais específicas de cada país e comunicadas através de aconselhamento genético adequado (grau D, recomendação fraca)
- Recomenda-se uma investigação adicional após o diagnóstico, incluindo investigações destinadas a diagnosticar a presença e a gravidade das complicações comuns e raras da doença, como radiografia dental panorâmica, RMN do cérebro e ultrassonografia renal para avaliar a presença de nefrocalcinose (grau C, recomendação moderada)

Para o diagnóstico correto das formas de raquitismo ou osteomalácia secundárias à perda renal de fosfato, é importante o cálculo da taxa de reabsorção tubular de fosfato (TRP) que é feita pela aplicação da seguinte fórmula ²⁴:

$$TRP = ((1 - Pu \times Creatp / Pp \times Creatu) \times 100), \text{ onde:}$$

Pu é concentração de fosfato urinário,

Creatp é concentração de creatinina plasmática,

Pp é a concentração de fosfato plasmática, e

Creatu é a concentração de creatinina urinária.

A fosfatúria é considerada aumentada quando a TRP está abaixo de 85% ²⁴.

O diagnóstico diferencial da HLX inclui raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante, raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo, raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria, e outras patologias que se caracterizam por alterações ósseas, porém sem o componente da hipofosfatemia; exemplos dessas condições incluem displasia fibrosa dos ossos, síndrome de Fanconi, deficiência de vitamina D e osteomalácia induzida por tumores ⁵².

A conscientização da doença por parte dos médicos e familiares afetados leva ao diagnóstico precoce e, portanto, ao início precoce do tratamento. O diagnóstico precoce da HLX é de grande importância, uma vez que o início precoce do tratamento leva a melhores resultados, como crescimento linear e altura final

* A Síndrome de Fanconi é uma doença genética rara e hereditária que afeta os rins, os ossos e a medula óssea. Ela é caracterizada por defeitos nos túbulos renais, afetando a reabsorção de glicose, eletrólitos e aminoácidos.

melhorados, acúmulo de massa óssea, menos deformações ósseas e melhor saúde dental ⁷⁴.

2.5. Cuidados sugeridos para o acompanhamento de pacientes com HLX

De acordo com as recomendações de um consenso amplo de especialistas e sociedades médicas, publicado por Haffner *et al.* (2019)¹³, os pacientes adultos com HLX devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar na qual, além de um especialista na doença, também deve contar com clínicos gerais, ortopedistas, reumatologistas, radiologistas, dentistas e fisioterapeutas. Eventualmente poderá ser necessário recorrer também a neurocirurgiões, otorrinolaringologistas, oftalmologistas, ortodontistas, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais.

O referido consenso sugere que os adultos com HLX devem ser submetidos aos procedimentos contidos na Tabela 8.

Tabela 8 Haffner (2019): Resumo das recomendações para o acompanhamento de pacientes adultos com HLX (com ou sem tratamento)

Item	Frequência sugerida
Frequência das consultas	6–12 Meses
Altura, peso, DIM e DIC	A cada consulta
Presença de raquitismo, pseudofraturas, osteomalácia, osteoartrite, entesopatias, dor, rigidez e fadiga	A cada consulta
Exame neurológico (avaliar ocorrência de craniossinostose ou estenose espinhal)	Na primeira consulta
Função musculoesquelética, TC6M	Uma vez por ano
Exame ortopédico	Uma vez por ano (em pacientes sintomáticos)
Exame odontológico	Duas vezes por ano
Audiometria	Sempre que o paciente manifeste dificuldades de audição
Níveis séricos de fosfatase alcalina óssea, cálcio, fosfato, PTH, creatinina e TFG	A cada consulta
Níveis de calcidiol (25[OH]D)	Uma vez por ano
Relação cálcio:creatinina na urina	A cada 3 a 6 meses, sob qualquer tratamento
Níveis séricos de fosfato em jejum e TmP/TFG	▪ No tratamento com burosumabe: a cada 2 semanas durante o primeiro mês, a cada 4 semanas durante os 2 meses seguintes e depois disso, se necessário ▪ Período de titulação: idealmente 7–11 dias após cada injeção, para detectar hiperfosfatemia ▪ Após a obtenção de um estado estacionário (3 meses com dose estável): durante a última semana antes da próxima injeção, para detectar possível subdosagem

	Medir também 4 semanas após cada ajuste da dose
Níveis de calcitriol (1,25[OH] ₂ D)	A cada 3 a 6 meses em doentes tratados com burosumabe (analisado em conjunto com o cálcio urinário)
Pressão arterial	Duas vezes por ano
Ultrassonografia renal	A cada 1–2 anos, sob qualquer tratamento
Radiografia panorâmica dentária	Com base nas necessidades clínicas
Fundoscopia e ressonância magnética cerebral	Se houver dor de cabeça recorrente, declínio do desempenho escolar/cognitivo ou sintomas neurológicos
Ultrassonografia cardíaca ^f	Na presença de pressão arterial elevada persistente (percentil >95)
Avaliação da HRQoL	A cada 2 anos

Obs.: DIC = distância intercondilar^{*}; DIM = Distância intermaleolar[†]; HRQoL = Qualidade de Vida Relacionada à Saúde; PTH = hormônio paratireoideano; TC6M = teste da Caminhada de 6 Minutos; TFG_e = taxa de filtração glomerular estimada; TmP/TFG = Taxa Máxima Tubular Renal de Reabsorção de Fosfato / Taxa Máxima de Filtração Glomerular

2.6. Tratamento

Em adultos, o tratamento da HLX visa, em primeiro lugar, melhorar os sinais radiológicos e histológicos de osteomalácia, reduzir as dores em ossos ou articulações e prevenir (ou pelo menos reduzir) as deformidades esqueléticas^{52,55,75}. O PCDT Raquitismo e Osteomalácia (2022) estabelece que os objetivos gerais do tratamento dos diversos tipos de raquitismos e osteomalácia, incluindo a HLX, devem ser centrados no paciente e focar na otimização da sua qualidade de vida, melhora da mobilidade funcional, redução da dor, evitar ou minimizar o risco de procedimentos cirúrgicos ortopédicos e intervenções odontológicas, minimizar o absenteísmo escolar e profissional e contribuir com a integração do indivíduo nas atividades sociais²⁴.

Antes que fosse descoberto que a perda de fosfato é uma característica-chave da HLX, a terapia inicial consistia no uso de altas doses de vitamina D2 ou D3, o que muitas vezes levava à toxicidade da vitamina D, sem obter a correção da hipofosfatemia. Uma vez que a perda de fosfato foi reconhecida como a patogênese desse distúrbio, o tratamento foi modificado para incluir suplementação de fosfato, além de altas doses de vitamina D. Ainda assim, a hipervitaminose D permaneceu uma complicação muito frequente. Em 1980, Glorieux *et al.* (*apud*²²), conduziram um estudo de referência demonstrando que o fosfato e o calcitriol tinham maior eficácia no tratamento de crianças com HLX quando comparados aos fármacos isolados. Crianças com HLX que foram tratadas com fosfato e calcitriol tiveram melhora superior nos níveis séricos de fosfato, maior absorção intestinal de fosfato, melhora na osteomalácia avaliada por histomorfometria e na cicatrização radiográfica do raquitismo, assim como menos episódios hipercalcêmicos. Após este estudo, fosfato e calcitriol tornaram-se a terapia padrão para o tratamento da HLX. Particularmente quando iniciado em uma idade jovem (<2 anos de idade), geralmente o tratamento atinge melhorias no crescimento linear e menos deformidades raquíticas, em comparação com pares não

^{*} Distância intercondilar refere-se à distância entre os côndilos femorais (proeminências ósseas na extremidade inferior do fêmur). A avaliação dessas distâncias é usada para monitorar a progressão das deformidades esqueléticas, como o *geno varum*.

[†] Distância intermaleolar refere-se à distância entre os maléolos laterais (proeminências ósseas na parte externa dos tornozelos)

tratados. Porém, apesar das melhorias, esse tratamento tem limitações, incluindo: i. difícil adesão a um regime de múltiplas doses diárias de suplementos de fosfato e pelo menos duas vezes ao dia de dosagem de calcitriol; ii. uma janela terapêutica estreita, que requer ajustes frequentes da dose, particularmente durante períodos de rápido crescimento esquelético; e iii. efeitos colaterais gastrointestinais frequentes aos suplementos de fosfato, incluindo náuseas e diarreia. O monitoramento cuidadoso é necessário para evitar hipercalcemia, hipercalcúria e HPT secundário*. O manejo inadequado da suplementação de fosfato pode resultar em HPT secundário, que pode progredir para HPT terciário[†] se não for corrigido. Além disso, a nefrocalcinose é frequentemente observada e correlaciona-se com a quantidade de suplementação de fosfato, porém, geralmente não estando associada ao comprometimento da função renal²².

Embora esse tratamento possa melhorar alguns sintomas em pacientes adultos, sabe-se que não consegue interromper a progressão da entesopatia e da osteoartropatia encontradas na idade adulta²³. Além disso, essa terapia convencional aumenta os níveis circulantes de FGF23 e PTH, potencialmente exacerbando a hipofosfatemia^{12,27}.

Em 2022, o Ministério da Saúde atualizou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – Raquitismo e Osteomalácia²⁴, o qual passou a recomendar o uso do burosumabe para pacientes pediátricos com HLX a partir dos 12 meses de idade, como opção de primeira linha, devendo ser continuado até a conclusão do crescimento, sendo facultada a continuidade do tratamento após completar 18 anos quando for observado benefício clínico.

Em adultos, alguns autores^{3,25,26,33} sugerem que os casos sintomáticos de HLX possam ser tratados com suplementação de fosfato e metabólitos ou análogos ativos de vitamina D por via oral, com difícil adesão e frequentemente está associado a efeitos adversos. Não há ensaios clínicos randomizados controlados avaliando o uso de fosfato e vitamina D em adultos com HLX, embora alguns estudos observacionais tenham relatado redução da dor e melhora da osteomalácia^{3,25,26}. No entanto, esse tratamento parece causar complicações, particularmente nefrocalcinose, hiperparatireoidismo e doença renal crônica, com uma proporcionalidade direta com a dose e a duração do tratamento⁷⁶. Além disso, os níveis séricos de FGF23 são mais altos em adultos tratados do que em não tratados²⁷, principalmente quando as doses de fosfato oral são superiores a 50 mg/kg/dia. Assim, o perfil da relação entre riscos e benefícios em longo prazo dessa terapia em adultos com HLX é incerta.

Lecoq *et al* (2020), referindo-se a adultos com HLX, afirmam que devido à baixa efetividade e a magnitude dos eventos adversos, o tratamento com fosfato e vitamina D só é indicado em situações específicas e por tempo limitado, como pacientes graves ou submetidos a cirurgia ortopédicas ou odontológicas e mulheres durante a gravidez e lactação¹⁰.

Um recente consenso de 20 especialistas em HLX publicado por Haffner *et al* (2019) concluiu pela recomendação de que o tratamento com fosfato e vitamina D não seja usado em adultos assintomáticos, assim como sugere um cuidadoso acompanhamento dos pacientes em relação à emergência de HPT secundário, 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; também comentam que tomar diariamente vitamina D e suplementos orais de fosfato é oneroso para muitos adultos, com baixa aderência ao tratamento e ocorrência de efeitos adversos¹³.

* Cujas principais consequências são osteodistrofia, calcificação vascular, mialgias, fraqueza muscular, prurido generalizado e anemia (Kim LT, 2022; <https://emedicine.medscape.com/article/127351-overview>)

† Cujas principais consequências são hipercalcemia, calcificação de tecidos moles, cálculos renais, nefrocalcinose, osteíte fibrosa cística e aumento do risco de hipertensão, de insuficiência cardíaca e de arritmias (Kim LT, 2022; <https://emedicine.medscape.com/article/127351-overview>)

Um consenso de várias sociedades médicas* publicado por Haffner *et al.* (2019)¹³ faz as seguintes recomendações e sugestões para o tratamento da HLX:

- Para tratamentos convencionais com o uso de fosfato e vitamina D em adultos:
 - Recomenda-se o tratamento de adultos sintomáticos com HLX com vitamina D ativa em conjunto com fósforo oral (saís de fosfato) para reduzir a osteomalácia e suas consequências e melhorar a saúde bucal (grau B, recomendação moderada)
 - Sugere-se tratar gestantes e lactantes com vitamina D ativa em combinação com suplementos de fosfato, se necessário (grau D, recomendação fraca)
 - Não é recomendado o tratamento de rotina de adultos assintomáticos com HLX (grau C, recomendação moderada)
 - Recomenda-se o uso de doses substancialmente menores de vitamina D ativa e fosfato oral em relação às usadas em crianças (grau C, recomendação moderada).
 - Recomenda-se um intervalo de dose de 750–1.600 mg por dia (com base no fósforo elementar) para fosfato e de 0,50–0,75 e 0,75–1,5 µg diários para calcitriol ou alfacalcidol, respectivamente (grau C, recomendação fraca)
 - Recomenda-se a redução das doses de vitamina D ativa em pacientes nos quais é previsto um período longo de imobilização, para prevenir hipercalcúria e hipercalcemia (grau D, recomendação fraca)
 - Recomenda-se a interrupção dos suplementos de fosfato em pacientes com níveis acentuadamente aumentados de paratormônio (grau C, recomendação moderada)
 - Sugere-se que a vitamina D ativa possa ser administrada sem suplementos de fosfato a pacientes adultos com hiperparatireoidismo secundário, se for realizado um acompanhamento cuidadoso (grau D, recomendação fraca)
 - Sugere-se a suplementação de vitamina D nativa (colecalfiferol ou ergocalciferol) em caso de deficiência de vitamina D; também recomenda-se garantir a ingestão de quantidades normais de cálcio (grau C, recomendação fraca)
- Para tratamentos com burosumabe em adultos:
 - Se o burosumabe estiver disponível, recomenda-se considerar o seu uso em adultos com HLX que apresentem as seguintes características: dor óssea e/ou articular persistente e/ou osteomalácia, com limitação das atividades diárias, pseudofraturas ou fraturas relacionadas à osteomalácia e resposta insuficiente ou nula à terapia convencional (grau B, recomendação moderada)
 - Recomenda-se considerar o tratamento com burosumabe se os pacientes apresentarem complicações relacionadas à terapia convencional (grau D, recomendação fraca)
 - Recomenda-se usar uma dose inicial de burosumabe de 1,0 mg/kg de peso corporal (dose máxima de 90 mg) administrada por via subcutânea a cada 4 semanas (grau B, recomendação moderada)
 - Sugere-se o monitoramento inicial dos níveis séricos de fosfato em jejum entre as injeções, idealmente 7–11 dias após cada injeção, para detectar hiperfosfatemia. Após atingir um estado estacionário (doses estáveis durante 3 meses), os níveis séricos de fosfato devem ser avaliados

* As sociedades que endossaram esse consenso são: *European Society for Pediatric Nephrology (ESPN), the European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE), the European Society of Endocrinology (ESE), the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN), the European Reference Network on Rare Bone Disorders (BOND), the International Osteoporosis Foundation (IOF) - Skeletal Rare Diseases Working Group, the European Calcified Tissue Society (ECTS), the European Pediatric Orthopedic Society (EPOS) study group on Metabolic and Genetic Bone Disorders, the European Society of Craniofacial Surgery, the European Society for Pediatric Neurosurgery e the European Federation of Periodontology (EFP)*

durante a última semana antes da próxima injeção para detectar subdosagem (grau B, recomendação fraca)

- A próxima dose deve ser descontinuada se o nível de fosfato sérico em jejum estiver acima do limite superior do normal. O burosumabe pode ser reiniciado com aproximadamente metade da dose anterior quando a concentração de fosfato sérico estiver abaixo da faixa normal (grau C, recomendação moderada)
- O burosumabe não deve ser administrado: i. em conjunto com o tratamento convencional; ii. em doentes com níveis de fosfato dentro do intervalo de referência normal para a idade antes do início do tratamento; ou iii. na presença de comprometimento renal grave (grau X, recomendação moderada)

Nos pacientes em geral, a reposição de fosfato pode levar a efeitos colaterais transitórios, como dor abdominal e diarreia osmótica ⁵⁵. Além disso, a reposição do fosfato, principalmente quando são usadas doses acima de 50mg/kg/dia, pode acarretar aumento da secreção do PTH e HPT secundário, por causar redução leve e transitória da calcemia, assim como por ação direta do fosfato 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 ^{14,55}. Pacientes em tratamento podem evoluir também com complicações cardiovasculares, destacando-se a hipertensão arterial, que está relacionada à ocorrência de hiperparatireoidismo ⁵⁵.

O tratamento da HLX com fosfato e vitamina D também está associado a outras adversidades, como doenças renais (nefrocalcinose, nefrolitíase e diminuição da função renal) e hipertrofia ventricular ^{12,67}.

Algumas fontes de referência e o modelo farmacoeconômico criado para a análise do burosumabe versus a terapia convencional mencionam a necessidade do uso de calcimiméticos na HLX para tratamento de distúrbios relacionados ao metabolismo do cálcio, especialmente no controle dos níveis de cálcio no sangue. Essa classe farmacológica atua ativando os receptores de cálcio nas glândulas paratireoides, que por sua vez reduzem a produção de hormônio paratireoidiano (PTH). O medicamento mais usado e disponível no Brasil para essa finalidade é o cinacalcete. No entanto, o PCDT Raquitismo e Osteomalácia ²⁴ não faz qualquer menção a este produto, e assim esse tratamento não foi considerado neste PTC.

A persistência dos desalinhamentos de membros inferiores ou da coluna vertebral podem exigir procedimentos cirúrgicos para a sua correção ⁶⁹. O tratamento deve ser interrompido uma semana antes das cirurgias ortopédicas eletivas, com o intuito de se prevenir a hipercalcemia secundária à imobilização prolongada no pós-operatório; a terapêutica será reintroduzida assim que o paciente voltar a deambular ⁵⁵. Assim, mesmo com o uso do tratamento com fosfato e vitamina D, observa-se ainda a necessidade de cirurgias ortopédicas corretivas devido a eficácia limitada do uso do fosfato e do calcitriol no tratamento do HLX.

Burosumabe é o primeiro medicamento disponível com mecanismo de ação específico sobre a fisiopatologia da HLX, sendo o primeiro (e por enquanto único) medicamento com esta característica.

2.6.1. Evidências da ineficácia do tratamento da HLX com fosfato e vitamina D

Na HLX, o tratamento com fosfato e vitamina D não consegue aumentar os níveis plasmáticos de fosfato ou a reabsorção tubular de fosfato, de tal forma que a normalização desses parâmetros não é um objetivo do tratamento que possa ser viabilizado com o uso desses fármacos ^{52,55}.

Além disso, Linglart *et al* (2014), em uma revisão a respeito do raquitismo hipofosfatêmico, declaram ³:

“Assim como em muitas doenças crônicas, a adesão ao tratamento oral é um problema importante, mesmo em mãos especializadas. Para uma dosagem ideal, é difícil basear nossa orientação nas doses relatadas em estudos publicados há mais de 20 anos e que relatam uma ampla gama de doses entre 10 e 80 ng/kg/dia de calcitriol e 30 e 180 mg/kg/dia por dia de fósforo elementar.”

Na HLX, não é viável tentar a normalização da fosfatemia pela terapia oral, dada a toxicidade que seria acarretada pelas altas doses de fosfato necessárias para tentar repor as perdas observadas na doença, e mesmo sem considerar a toxicidade, é improvável atingir a regularização da fosfatemia. Nefrocalcinose pode ser demonstrada em até 80% dos pacientes com HLX, cujas calcificações por fosfato de cálcio são observadas primariamente nos túbulos renais, em proporção direta com a dose média de fosfato utilizado ¹¹.

Além do alto potencial de toxicidade em longo prazo, o tratamento com fosfato e vitamina D possui eficácia limitada. Em um estudo prospectivo de seis anos realizado na Dinamarca, demonstrou-se que a terapia médica com fosfato e vitamina D na idade adulta, embora possa promover um aumento da reabsorção óssea, não altera significativamente a densidade mineral de ossos da coluna e do quadril, quando se comparam grupos tratados versus não tratados com esses medicamentos ^{15,75}.

A respeito do tratamento convencional, o PCDT Raquitismo e Osteomalácia do MS (2022) ²⁴ afirma que não há consenso sobre a sua continuidade desde a infância até a idade adulta, embora algumas vezes a prática seja fazê-lo, pelo menos em pacientes que são sintomáticos devido à osteomalácia subsequente que inevitavelmente ocorre após a interrupção do tratamento. Muitos desenvolvem sintomas osteomalácicos ativos, dor óssea, fraqueza muscular e pseudofraturas. Devido aos riscos conhecidos da terapia com calcitriol e fosfato, a recomendação dos consensos internacionais tem sido de interromper o tratamento no final do crescimento e reiniciá-lo se houver desenvolvimento de manifestações clínicas ²⁴.

Desta forma, observa-se que o tratamento convencional não consegue manter resultados estáveis, expondo os pacientes aos riscos do uso da terapia oral com fosfato e vitamina D, sem ter a expectativa de obter um benefício clínico consumado.

3. Descrição da tecnologia sob avaliação: burosumabe

O burosumabe (Crysvita®) é um anticorpo IgG1 monoclonal recombinante humano para o FGF23, que é produzido por tecnologia de ADN recombinante por cultura de células de ovário de hamster chinês ²⁸. Durante as fases de pesquisa clínica, o burosumabe recebeu a denominação KRN23 ⁷⁷.

Conceitualmente, o burosumabe é uma droga órfã, definida como sendo um produto para o tratamento de uma doença de baixa prevalência, que atende uma necessidade médica não coberta por outras terapias, com indicação para uma condição médica grave ^{78–80}.

Este capítulo sumariza algumas informações importantes a respeito do burosumabe no que se refere ao uso em adultos, extraídas da bula de Crysvita® aprovada no Brasil ²⁸; o conjunto completo de informações contidas na bula de Crysvita® foi incluído no Anexo 1.

Crysvita® (burosumabe) é apresentado em frascos-ampola de dose única, contendo 1 ml de solução, em três concentrações: 10 mg, 20 mg e 30 mg/ml. Os excipientes são histidina, levometionina, polissorbato 80, sorbitol, água para injetáveis e ácido clorídrico.

Mecanismo de ação

O burosumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga e inibe a atividade biológica do FGF23,

restaurando a reabsorção renal de fósforo e aumentando a concentração sérica do calcitriol.

Indicação

Burosumabe (Crysvita®) é indicado para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade.

Contraindicações

Esse medicamento é contraindicado nos seguintes casos:

- Na administração concomitante com o fósforo oral e/ou análogos da vitamina D ativa.
- Quando o nível de fósforo sérico dos pacientes 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 de armazenamento

- Armazenar em geladeira (2° – 8°C).
- Não congelar.
- Não agitar o frasco antes de utilizar.
- Validade: 36 meses

Crysvita® não contém conservantes. A solução é estéril, devendo se apresentar límpida a levemente opalescente, incolor ou amarela até castanha clara, e livre de partículas visíveis.

Posologia e modo de usar

O tratamento deve ser administrado por um profissional da saúde.

Descontinue o fósforo oral e os análogos ativos da vitamina D uma semana antes do início do tratamento. A concentração de fósforo sérico em jejum deve estar abaixo do intervalo de referência para a idade.

Cada frasco-ampola é de utilização única.

O burosumabe deve ser administrado utilizando técnica asséptica e seringas e agulhas para injeção descartáveis e estéreis.

A via de administração é subcutânea. O burosumabe deve ser injetado no braço, abdome, nádega ou coxa. Os locais de injeção devem ser alternados e cuidadosamente monitorizados para identificar sinais de potenciais reações.

O volume máximo de medicamento por local de injeção é de 1,5 ml. Se for necessário injetar mais de 1,5 ml em uma mesma aplicação, o volume total de medicamento deve ser dividido e administrado em dois locais de injeção diferentes.

Pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao X (dezoito anos de idade ou mais)

A dose inicial de burosumabe recomendada para adultos é de 1 mg/kg de peso corporal, arredondada para a dezena mais próxima em mg até o máximo de 90 mg, administrada a cada quatro semanas. Após o início do tratamento, o nível de fósforo sérico em jejum deve ser medido em duas semanas após cada aplicação, nos três primeiros meses de tratamento e, posteriormente, a critério médico. Se os níveis de fósforo sérico estiverem dentro do intervalo normal, a dose deve ser mantida.

Se o fósforo sérico estiver acima do intervalo normal, a próxima dose deve ser retida e a concentração de fósforo sérico reavaliada após quatro semanas. O paciente deve ter o fósforo sérico abaixo do intervalo normal antes de reiniciar o tratamento com burosumabe.

Quando o fósforo sérico estiver abaixo do intervalo normal, o tratamento pode ser reiniciado com metade da dose inicial até a dose máxima de 40 mg a cada 4 semanas, de acordo com o esquema posológico exibido na Tabela 9. Os níveis de fósforo sérico devem ser avaliados 2 semanas após qualquer alteração na dose. Não é recomendado ajustar as doses com frequência maior que uma vez a cada quatro semanas.

Tabela 9: Esquema posológico em adultos para o reinício da terapia com burosumabe

Dose anterior (mg)	Dose de reinício (mg)
40	20
50	20
60	30
70	30
80 ou maior	40

3.1. Aprovações regulatórias

Além do Brasil, o burosumabe (Crysvita®) já foi aprovado para comercialização nos Estados Unidos da América (EUA), na Europa e no Canadá. O FDA aprovou o burosumabe (Crysvita®) em abril de 2018 para crianças e adultos, referindo-se a esse medicamento como sendo como a primeira terapia específica para HLX²⁹. A Comissão Europeia concedeu a Crysvita®, em toda a União Europeia, a autorização de comercialização para a população pediátrica em fevereiro de 2018, e incluiu a aprovação para adultos em outubro de 2020³⁰.

No Brasil, a ANVISA concedeu aprovação para Crysvita® (burosumabe) em 25 de março de 2019⁸¹, com os seguintes dados atuais:

Tabela 10: Dados do registro de Crysvita® (burosumabe) no Brasil

Empresa detentora do registro	Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda
CNPJ	27.724.245/0001-18
Processo	25351.011667/2020-31
Categoria regulatória	biológico
Nome comercial	Crysvita
Registro	139640002
Data do registro	25/03/2019 (2021 transferência de titularidade da UNO para Ultragenyx)
Vencimento do registro	03/2029
Classe terapêutica	OUTROS MEDICAMENTOS AFETANDO A ESTRUTURA E A MINERALIZAÇÃO ÓSSEA
Números de registro	Crysvita® 10 mg sol inj ct FA vd X 1 mL: n° 1.3964.0002.001-6
	Crysvita® 20 mg sol inj ct FA vd X 1 mL: n° 1.3964.0002.002-4
	Crysvita® 30 mg sol inj ct FA vd X 1 mL: n° 1.3964.0002.003-2

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351011667202031/?cnpj=27724245000118&substancia=26479>

O burosumabe (Crysvita®) recebeu a designação de medicamento órfão nos Estados Unidos, concedido em 14 de dezembro de 2009³¹. Ainda nos Estados Unidos, o FDA aprovou o registro do burosumabe em 17 de abril de 2018 (2) sob o status de “*breakthrough therapy*” (terapia inovadora). Essa designação, de acordo com as definições do FDA, é um processo de aceleração da avaliação de um medicamento destinado a tratar uma condição grave, cujas evidências clínicas preliminares indicam uma melhora substancial em relação à terapia disponível em *endpoints* clinicamente significativos.

A designação como medicamento órfão também foi concedida pela *European Commission for the treatment of HLX* em 15 de outubro de 2014 (EU/3/14/1351*).

No Brasil, o burosumabe (Crysvita®) também é enquadrável como um medicamento órfão pela ANVISA

* https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/crysvita-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf

quando analisado sob a égide da RDC nº 205/2017 ⁸².

3.2. Preços aprovados no Brasil

Os preços máximos para venda governamental (PMVG) aprovados pela CMED* para Crysvita® (burosumabe), em sua lista publicada em 16 de abril de 2024, são apresentados pela Tabela 11.

Tabela 11: Lista de Preços Máximos de Venda para o Governo de acordo com a CMED (16/04/2024)

LABORATÓRIO	APRESENTAÇÃO	PMVG Sem Impostos	PMVG 0%	PMVG 18%
ULTRAGENYX BRASIL FARMACEUTICA LTDA CNPJ 27.724.245/0001-18	10 MG	R\$ 13.665,38	R\$ 15.305,23	R\$ 19.179,15
	20 MG	R\$ 27.330,82	R\$ 30.610,52	R\$ 38.358,38
	30 MG	R\$ 40.996,19	R\$ 45.915,74	R\$ 57.537,51

* Considerar que Crysvita® ainda está incluído na classificação negativa da Lista de Concessão de Crédito Tributário (PIS/COFINS)

A Tabela 12 apresenta os preços que são propostos pela Ultragenyx para a incorporação do burosumabe no SUS para o tratamento da população adulta. Esses valores foram utilizados na elaboração do modelo econômico.

Tabela 12: Preços propostos para a inclusão de burosumabe no SUS no tratamento de pacientes adultos

Apresentação	Preço proposto	
	Preço por frasco	Preço por mg
Crysvita® 10mg	R\$ 12.553,84	R\$ 1.255,38
Crysvita® 20mg	R\$ 25.107,68	
Crysvita® 30mg	R\$ 37.661,52	

4. Descrição das tecnologias alternativas

Conforme foi amplamente apresentado no item 2.6 deste PTC, o uso de sais de fósforo e vitamina D no tratamento da HLX não é, de fato, uma terapia que almeja corrigir o mecanismo fisiopatológico da doença, resumindo-se apenas à tentativa de minorar a hipofosfatemia.

Essa terapia é insuficiente para atender aos objetivos do tratamento estando associada a efeitos adversos importantes ^{18,79}; embora tenham sido utilizadas por vários anos no tratamento da HLX, não há evidências oriundas de ensaios clínicos bem desenhados que mostrem evidências de benefícios clínicos satisfatórios, e ainda apresentam dificuldades para obter uma adesão adequada ao tratamento ^{3,25,26,33}.

No SUS, conforme já foi mencionado, o PCDT – Raquitismo e Osteomalácia, publicado sob a Portaria Conjunta no. 02 de 11 de janeiro de 2022, sugere-se que os pacientes com raquitismos hipofosfatêmicos devam ser tratados com suplementação de fosfato e calcitriol, caso não respondam a vitamina D e cálcio. No entanto, até onde temos conhecimento, medicamentos (monodroga) à base de sais de fósforo não estão disponíveis no SUS ou mesmo no comércio farmacêutico, sendo acessíveis apenas como formulação magistral em farmácias de manipulação. A vitamina D (calcitriol) está disponível tanto no comércio farmacêutico[†] quanto na rede do SUS, fazendo parte do Componente Especializado da Assistência

* CMED = Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

† A disponibilidade de formas farmacêuticas de uso oral está limitada a 3 marcas: Rocaltrol® (Belfar Ltda), Sigmatrol® (Germed Farmacêutica Ltda) e Ostriol® (Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda) ¹¹⁰

Farmacêutica na forma de cápsulas moles contendo 0,25 microgramas por unidade.

Com o desenvolvimento do burosumabe e as evidências oriundas de estudos clínicos com clara comprovação da eficácia e segurança desta nova molécula, entendemos ser de elevada importância que ele possa ser disponibilizado pelo SUS também para adultos, uma vez que já está aprovado para o uso pediátrico^{24,32,33}. Importante ressaltar que, de acordo com o PCDT Raquitismo e Osteomalácia, “os pacientes adolescentes em uso do medicamento e que tenham completado 18 anos podem continuar o tratamento com burosumabe, desde que apresentem benefício clínico”²⁴, que corrobora então com o reconhecimento do benefício existente também para a população adulta.

5. Revisão sistemática da literatura

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica a fim de identificar e apresentar as evidências disponíveis referentes à eficácia e segurança do burosumabe (Crysvita®) no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em pacientes adultos. Os métodos e resultados são apresentados a seguir.

5.1. Métodos

Pergunta de pesquisa

A Tabela 13 detalha a estruturação da pergunta de pesquisa através do formato PICOT:

Tabela 13: Formulação da pergunta estruturada pela estratégia PICOT

Elemento	Critério de seleção
População de interesse	Pacientes portadores de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X.
Intervenção estudada	Burosumabe
Comparadores	Tratamento por via oral com soluções de fosfatos e vitamina D
Desfechos de interesse	Desfechos de eficácia clínica e segurança
Desenho de estudo	Estudos observacionais, ensaios clínicos de Fases II ou III, revisões sistemáticas de literatura e metanálises

Para a elaboração da revisão sistemática, foi definida a seguinte pergunta de pesquisa:

Em pacientes adultos portadores de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, o tratamento com burosumabe é mais eficaz e seguro em comparação ao tratamento baseado em solução de fosfatos e vitamina D por via oral?

Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada ampla busca em bases de dados computadorizadas como o 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 01 de abril de 2023. As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados estão descritas na Tabela 14.

Tabela 14: Estratégias de busca / keywords e número de artigos identificados

Base de dados	Chaves de busca	N
PubMed	("burosumab"[All Fields] OR "burosumabtreated"[All Fields] OR "krn23"[All Fields] OR "crysvita"[All Fields]) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter] OR portuguese[Filter] OR spanish[Filter]) AND (alladult[Filter]))	55
LILACS	("burosumab" OR "Crysvita" OR "KRN23" OR "KRN-23")	0

The Cochrane Library (incluindo EMBASE)	<i>burosumab in Title Abstract Keyword OR burosumabe in Title Abstract Keyword OR KRN23 in Title Abstract Keyword OR KRN-23 in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)</i>	82
--	--	----

Legenda: N = número de artigos recuperados com as chaves de busca

A busca foi realizada nos bancos de dados citados e as referências selecionadas foram filtradas em relação aos critérios de inclusão e exclusão abaixo mencionados. Em primeiro lugar, foram analisados os títulos das publicações, seguido pelos resumos e, finalmente, pela leitura completa das publicações que passaram pelos dois crivos iniciais. Os critérios de inclusão foram:

- Tipos de estudos: Estudos clínicos de fase II ou III, revisões sistemáticas de literatura e metanálises, focados em ensaios sobre a eficácia e a segurança do burosumabe no tratamento da HLX.
- Tipos de participantes: Pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) com diagnóstico de HLX.
- Tipos de intervenção: Estudos que avaliaram o uso de burosumabe no tratamento de HLX.

Foram excluídas as publicações que não atenderam aos critérios de inclusão, os artigos de revisões não sistemáticas, os registros de ensaios clínicos, as publicações de apresentações em congressos e eventos científicos e os artigos em idiomas que não fossem o inglês, o português ou o espanhol.

Análise e apresentação dos dados

Os dados foram extraídos de cada estudo e apresentados de forma descritiva, e em tabelas ou figuras, com avaliação individual dos resultados, segundo recomendado pelo Ministério da Saúde, na Diretriz de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos ⁸³.

Análise da qualidade da evidência

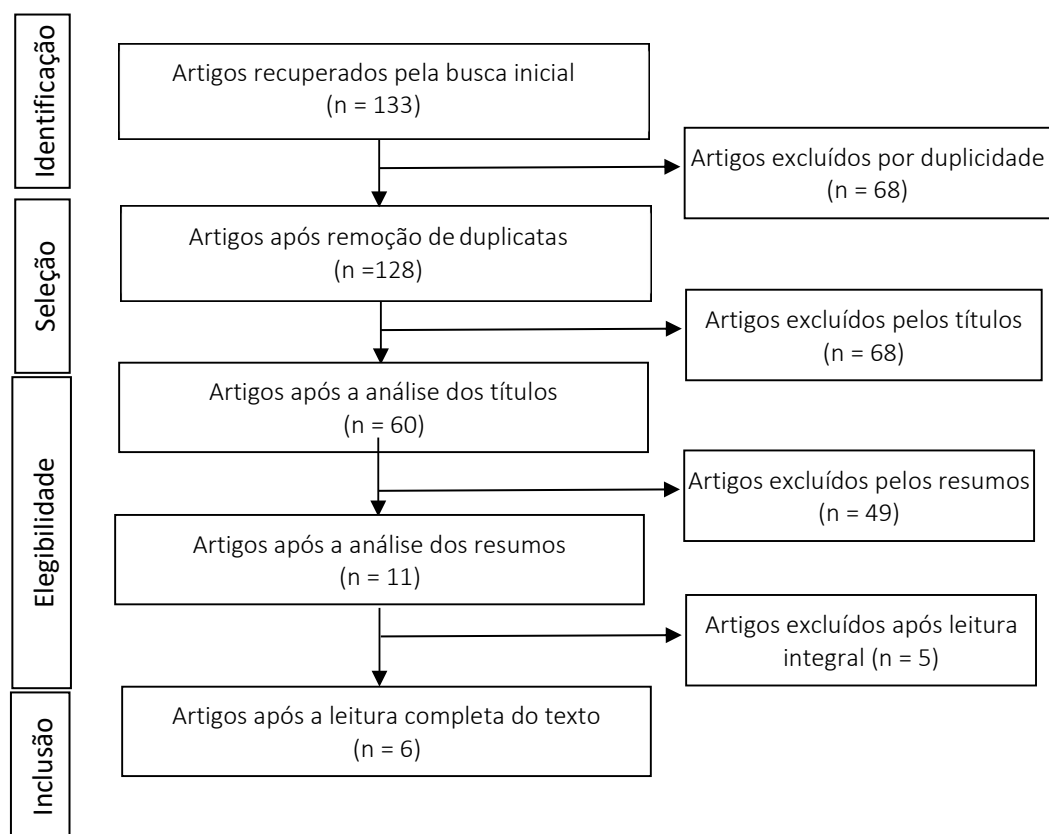
A avaliação da qualidade geral das evidências científicas foi realizada usando o sistema de classificação GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group*) ⁸⁴.

5.2. Resultados da busca de publicações

No total, 133 estudos foram identificados nas bases de dados pesquisadas, os quais foram rastreados quanto aos critérios de elegibilidade. Desses, 5 foram excluídos por duplicidade, 70 foram excluídos após a leitura dos títulos, 51 foram excluídos após a leitura dos resumos e 5 foram excluídos após a leitura integral da publicação. Desta forma, 6 publicações atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para compor esta revisão sistemática.

A Figura 5 mostra o fluxo de identificação de estudos segundo metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) ⁸⁵

Figura 5: Fluxograma de seleção dos estudos



O Anexo 4 deste documento descreve detalhadamente as exclusões realizadas.

A Tabela 15, a seguir, apresenta um quadro-síntese dos estudos selecionados para compor esta revisão sistemática.

Tabela 15: Quadro-resumo dos estudos selecionados

Referência	Desenho	População	Resultados
1. Insogna KL et al, 2018⁸⁶ Clinicaltrials: NCT02526160	Denominado Estudo CL303 Ensaio clínico de Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico <u>Objetivo:</u> avaliar a eficácia e a segurança de burosumabe em pacientes adultos (18 a 65 anos) com HLX Dose de burosumabe = 1 mg/kg <u>Desfechos avaliados:</u> - Primário: % de pacientes que atingiram níveis séricos normais de fosfato - Secundários: - PROs - Taxas de consolidação de fraturas - Desfechos de segurança	163 pacientes 68 no grupo BSB (burosumabe) 66 no grupo PLA (placebo) - Idade média: 40,0 ±12,2 anos - Sexo feminino: 64,9% - Fósforo sérico média (DP): 2,0 (±0,31) mg/dL - Cálcio sérico média (DP): 9,2 (±0,45) mg/dL - Calcitriol sérico média (DP): 33,0 (±14,3) pg/mL - PTH sérico média (DP): 97,0 (±50,9) - Escore BPI na linha de base: >6 em 71,6% dos participantes	Desfecho primário: - Pacientes atingindo a normalização do nível sérico de fósforo: [BSB = 94,1%] vs [PLA = 7,6%]; p<0,0001 - Pacientes mantendo os níveis normais antes da próxima dose: [BSB = 67,6%] vs [PLA = 6,1%] Desfechos secundários: <u>TmP/TFG</u> (em mg/dL; MQ (±EP)): - Linha de base: BSB = 1,7 ±0,4 vs PLA = 1,6 (±0,37) - Semana 22: BSB = 2,7 (±0,75) vs PLA = 1,7 (±0,37) - Semana 24: BSB = 2,2 (±0,48) vs PLA = 1,7 (±0,42) - Diferença entre grupos (tempo do ensaio): 0,43 (±0,067), p<0,001 <u>Calcitriol</u> (pg/mL; MQ (±EP), [% de variação em relação ao nível basal]): - BSB = +25,5 (±3,52) [+100,9%] vs PLA = +2,7 (±2,82) [+19,3%] <u>Escore WOMAC</u> (diferenças das médias dos MQ (±EP)): - Rigidez: BSB vs PLA = -8,1 (±3,24); p = 0,012 - Função física: BSB vs PLA = -4,9 (±2,48); p = 0,048 <u>Taxas de consolidação de fraturas ativas (basal → 24ª semana):</u> - BSB 43,1% vs PLA 7,7% (p<0,001) - Probabilidade de consolidação completa: 16,8 x maior no grupo BSB - P1NP: aumento de 81% no grupo BSB; diferença BSB-PLA = 62 (±2,48); p<0,001 - CTx: aumento de 38%; diferença BSB-PLA = 190 (±41,2); p<0,001 - EAs: taxas totais semelhantes entre os grupos (BSB 94,1%, PLA 92,4%), a maioria de natureza leve a moderada; sem eventos graves relacionados ao tratamento

2. Portale AA et al, 2019 ⁷⁷ Clinicaltrials: NCT02526160	Extensão do estudo CL-303 (Insogna <i>et al</i> , 2018) • Após o final do período de 24 semanas do ensaio inicial, todos os participantes (incluindo o grupo placebo) receberam burosumabe 1 mg/kg a cada 4 semanas. A partir deste momento, o ensaio tornou-se aberto; no entanto, manteve-se o cegamento em relação a quais pacientes fizeram uso de placebo ou burosumabe na etapa anterior. <u>Objetivo:</u> avaliar eficácia e segurança do tratamento no período entre a 24ª e a 48ª semanas <u>Desfechos avaliados:</u> • Níveis séricos de fósforo, calcitriol, P1NP, CTX • Taxa de reabsorção tubular de fósforo • Teste de caminhada de 6 minutos • PROs • Taxas de cicatrização de fraturas e pseudofraturas Desfechos de segurança	163 pacientes • 68 no grupo BSB/BSB (burosumabe → burosumabe) • 66 no grupo PLA/BSB (placebo → burosumabe) 94% dos pacientes completaram 48 semanas de tratamento Características gerais da população são aquelas citadas no resumo anterior	<u>Níveis séricos de fósforo: % de pacientes acima do LIN:</u>					
			<i>Grupos</i>		<i>Semanas 0 até 24</i>		<i>Semanas 24 até 48</i>	
			BSB/BSB		94,1% acima do LIN		83,8% acima do LIN	
			PLA/BSB		6,1% acima do LIN		89,4% acima do LIN	
			Outros dados de exames bioquímicos são apresentados no item 5.3.2					
			<u>Varição dos escores WOMAC para rigidez entre a linha de base e a semana 48</u>					
			BSB/BSB		-16,03 (EP ±3,315)			
			PLA/BSB		-15,82 (EP ±2,795)			
			<u>Escores WOMAC para prejuízo da HLX na função física entre a linha de base e a</u>					
			BSB/BSB		-7,76 (EP ±2,146)			
			PLA/BSB		-8,18 (EP ±1,716)			
			<u>Varição dos escores do BPI para a pior dor nos últimos sete dias</u>					
			BSB/BSB (semanas 0 a 48)		-1,09 (EP ±0,216), p<0,001			
			PLA/BSB (semanas 24 a 48)		-1,18 (EP ±0,216), p<0,001			
			<u>Teste de Caminhada de 6 Minutos</u>					
			BSB/BSB (semanas 0 a 48)		+ 30,5 (EP ±6,93) metros, p<0,001			
			PLA/BSB (semanas 24 a 48)		+ 23,0 (EP ±5,62) metros, p<0,001			
			<u>Proporções de fraturas e pseudofraturas completamente cicatrizadas:</u>					
			Grupos		Semanas			
					12	24	36	48
BSB/BSB		20,0%	43,1%	50,8%	63,1%			
PLA/BSB		7,7%	7,7%	23,1%	35,2%			
<u>Desfechos de segurança – taxas de participantes que manifestaram EAs</u>								
		Grupo BSB → BSB		Grupo PLA → BSB				
EAs totais		68 (100%)		63 (95,5%)				

			EAs graus 3-4	15 (22,1%)	14 (21,2%)
			EAs graves	7 (10,3%)	8 (12,1%)
3. Briot K <i>et al.</i> (2021) ⁵¹ Clinicaltrials: NCT02526160	Nova extensão do estudo CL-303 (Insogna <i>et al.</i> (2018) • Após o final do período de 48 semanas da continuidade dos ensaios desenvolvidos por Insogna <i>et al.</i> (2018) e Portale <i>et al.</i> (2019), todos os participantes continuaram a receber burosumabe 1 mg/kg a cada 4 semanas. <u>Objetivo:</u> ampliar as informações sobre os efeitos cumulativos do burosumabe em 96 semanas de uso, com foco nos PROs. Desfechos avaliados: • PROs: ◦ Escores WOMAC para prejuízo da função física e rigidez associados a HLX, ◦ Escores de fadiga pelo BFI ◦ Escores de dor pelo BPI • TC6M As avaliações incluíram dados coletados nas semanas 24, 48 e 96 (exceto TC6M, cuja última medida foi na semana 72)	126 pacientes iniciaram o período entre a 48ª e a 96ª semanas. 119 deles seguiram até a semana 96 Características gerais da população são aquelas citadas nos resumos anteriores	Dados coletados em base ITT para os 133 pacientes que iniciaram a 1ª fase do estudo (Insogna <i>et al.</i>, 2018) • <u>Tempo total de exposição ao burosumabe:</u> Grupo BSB/BSB = 771 dias (± 22; intervalo 167 a 957) Grupo PLA/BSB = 626 dias (± 19; intervalo 165 a 844) Resultados entre a linha de base e 96 semanas de tratamento (médias dos MQ $\pm$ EP): <u>Escores WOMAC</u> • Grupo BSB/BSB ◦ Escores WOMAC agrupados: $-10,3 (\pm 2,3)$; $p < 0,05$ ◦ Escore WOMAC de prejuízo da função física: $-9,0 (\pm 2,3)$ ◦ Escore WOMAC de rigidez: $-15,3 (\pm 3,6)$ ◦ Escore WOMAC de dor: $-12,7 (\pm 2,7)$ • Grupo PLA/BSB ◦ Escores WOMAC agrupados: $-9,7 (\pm 2,8)$; $p < 0,05$ ◦ Escore WOMAC de prejuízo da função física: $-8,4 (\pm 2,8)$ ◦ Escore WOMAC de rigidez: $-17,7 (\pm 3,7)$ ◦ Escore WOMAC de dor: $-10,2 (\pm 3,3)$ Escores de média da dor pelo BPI-SF		

4. Insogna <i>et al</i>, 2019 ⁸⁷ clinicaltrials.gov NCT02537431	Estudo denominado CL-304 Ensaio clínico de Fase III, braço único, multicêntrico Objetivo: investigar os efeitos do burosumabe (1 mg/kg) no tratamento da osteomalácia em adultos a cada 4 semanas, durante 96 semanas Desfechos: - Primário: aumento percentual da relação do volume osteóide / osso - Secundários: - Marcadores bioquímicos (fósforo, reabsorção tubular de fósforo e calcitriol) - Cicatrização de fraturas e pseudofraturas - Escore BPI e BFI - Segurança	14 pacientes (13 completaram o período de 48 visitas iniciais) Idade média: 40,1 ±8,7 anos Mulheres: 57,1% Altura média: 150,4 ±9,0 cm Fósforo sérico (média): 2,2 ±0,4 mg/dL Taxa de filtração glomerular de fósforo média: 1,9 ±0,3 mg/dL Calcitriol sérico médio: 37 ±12 pg/mL	Desfecho primário: <u>Relação entre volumes osteóide / osso</u> - 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) <u>Espessura do osteóide:</u> - 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) <u>Relação superfície de osteóide / superfície óssea</u> - Linha de base: 92% ±3% - Semana 48: 68% ±14% - Diferença: -26% ±15% (IC95% -36 a -16; p=0,0002) Desfechos secundários: <u>Parâmetros bioquímicos:</u> vide item 5.3.4 deste PTC <u>Escore de dor BPI</u> (variações de MQ entre linha de base e semana 48) - Pior dor nos últimos sete dias: -1,9 ±0,7 (IC95% - 3,2 a - 0,6; p=0,0054) - Média 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) <u>Escore BFI</u> (variações de MQ 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)
---	--	--	--

5. Weber TJ et al. (2023) ³⁴ clinicaltrials.gov NCT02312687	Estudo denominado CL-203 Estudo de extensão aberto sobre dois estudos prévios de Fase 2 <u>Objetivo</u>: coletar informações adicionais sobre segurança, imunogenicidade e resposta clínica ao tratamento de longo prazo com burosumabe, fornecendo dados colhidos em até 168 semanas) <u>Desfechos avaliados</u>: <u>Primários</u>: • Níveis séricos de fosfato, calcitriol, PTH, cálcio, P1NP, CTx, fosfatase alcalina óssea • Taxa TmP/TFG. • Presença de anticorpos anti-burosumabe <u>Secundários</u>: • PROs Desfechos de segurança	20 pacientes adultos portadores confirmados de HLX Idade média: 49,8 anos ($\pm 12,9$) Sexo feminino: 70% Níveis séricos ($\pm$EP): • Fósforo: 1,9 ($\pm 0,1$) mg/dL • Cálcio: 9,1 ($\pm 0,1$) mg/dL • Calcitriol: 2 (± 3) pg/dL • PTH: 111 (± 10) pg/dL • TmP/TFG: 1,6 ($\pm 0,1$) mg/dL	Exames bioquímicos: • <u>Fósforo</u>: níveis médios mantidos nos limites normais em 45% a 74% dos pacientes ao longo do ensaio. No tempo médio entre as aplicações, 85% a 100% dos pacientes apresentavam níveis normais • <u>Calcitriol</u>: os níveis aumentaram significativamente até a 24ª semana e retornaram a próximos do nível basal na 36ª semana • <u>PTH</u>: altas concentrações basais foram reduzidas até atingir significância estatística na 72ª semana. Na 168ª semana, a média voltou a aumentar, mas sem atingir o valor basal • <u>Cálcio sérico</u>: níveis dentro dos limites normais, aumentando significativamente até a 24ª semana, com posterior declínio, mas mantendo-se dentro dos limites normais ao longo do ensaio • <u>PROs</u>: todos os escores relacionados com dor (BPI-SF, WOMAC), com rigidez e função física (WOMAC) e com o componente físico do SF-36 apresentavam-se deficientes na linha basal e apresentaram melhoras significativas e estáveis ao longo do ensaio • <u>Reações adversas</u>: n (%) ◦ Total: 12 (60) ◦ Reação no local da injeção: 4 (20) ◦ Eritema no local da injeção: 3 (15) ◦ Dor no local da injeção: 1 (5) ◦ Aumento da amilase: 2 (10) ◦ Artralgia: 2 (10) ◦ Nefrolitíase: 2 (10) ◦ Síndrome das pernas inquietas: 2 (10) ◦ Ausência de EAs graves relacionados com o tratamento • Anticorpos anti-burosumabe: identificados em 4 pacientes, com baixo título e não neutralizantes
---	--	--	---

6. Kamenicky P et al., 2023 ³⁵ Fase 3: NCT02526160; Extensão aberta: NCT03920072	Este estudo se refere a uma extensão do ensaio CL-303 (Insogna <i>et al.</i> 2018; Portale <i>et al.</i>, 2019), aplicado a um grupo de pacientes europeus. Foram comparados pacientes que continuaram o tratamento por fornecimento compassivo com outros que não continuaram. <u>Objetivo:</u> relatar o impacto da continuidade do tratamento com burosumabe sobre testes laboratoriais clínicos de eficácia, PROs e deambulação em adultos com HLX que haviam sido submetidos a ensaios clínicos anteriores. Doses de burosumabe: 1 mg/kg $\pm$0,11 <u>Desfechos:</u> - Primário: manutenção da concentração de fósforo sérico dentro dos limites da normalidade - Secundários: - Outros parâmetros bioquímicos - PROs - TC6M	31 participantes Idade média: 40,1 anos (18,5 a 59,9) Sexo feminino: 68% Histórico médico (% de indivíduos): - Cirurgias ortopédicas: 65% - Osteoartrite: 65% - Entesopatia: 100% - Nefrocalcinose: 55% - Uso de analgésicos: 81% - Uso de opioides: 26%	Desfecho primário: <u>concentração sérica de fósforo</u> - Linha de base: 1,86 $\pm$0,06 mg/dL (LIN = 2,5 mg/dL) 36ª semana: 2,79 $\pm$0,09 mg/dL (LIN = 2,3 mg/dL) Desfechos secundários: <u>TmP/TFG:</u> - Linha de base: 1,86 $\pm$0,47 mg/dL 12ª semana: 2,17 $\pm$0,81 mg/dL <u>Níveis séricos de calcitriol:</u> - Linha de base: 80,0 $\pm$29,8 pmol/L 48ª semana: 99,4 $\pm$30,4 pmol/L <u>PROs:</u> valores apresentados como médias das diferenças dos MQ $\pm$EP em relação aos valores basais. Os valores são clinicamente significativos se $\geq$MDSC - WOMAC – rigidez: -14,8 $\pm$4,04, $p < 0,001$ (MDSC ≥ 8) - WOMAC –função física: ultrapassou o MDSC (≥ 10) na 24ª semana - BPI interferência da dor: ultrapassou o MDSC (≥ 1) todo o tempo - BFI Intensidade da fadiga: ultrapassou o MDSC todo o tempo - Uso de analgésicos: redução de 81% para 48% dos participantes - Uso de opioides: redução de 26% para 13% dos participantes <u>TC6M:</u> - Linha de base: 360 (197 a 569) metros - Final do estudo de extensão: 443 (341 a 574) metros Sem relatos de EAs de graus 3-4
--	--	---	--

Legenda: 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; HLX = Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X; PTH = hormônio da paratireoide; IQR = Intervalo interquartil; ITT = *Intention to Treat* (Intenção de Tratar); LIN = Limite Inferior da Normalidade; MQ = mínimos quadrados; P1NP = *procollagen type 1 N-propeptide*; pg = picograma; PLA = placebo; pmol = picomol; PRO = *Patient-Reported Outcomes* (Desfechos Relatados pelo Paciente); TC6M = Teste da Caminhada de 6 Minutos; TmP/TFG = Taxa Máxima Tubular Renal de Reabsorção de Fosfato / Taxa Máxima de Filtração Glomerular; WOMAC = *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*

5.3. Resumos descritivos dos estudos selecionados

5.3.1. Insogna KL *et al.* (2018) – *J Bone Miner Res.*

*A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis*⁸⁶

Objetivos do estudo

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança de burosumabe no tratamento de pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao X. Este estudo está registrado no site clinicaltrials.gov sob o número NCT02526160. Também recebeu a denominação UX023-CL303 (ou apenas CL303) dada pelo fabricante.

Metodologia e População

Este foi um estudo de Fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e conduzido em 25 centros nos EUA, França, Reino Unido, Irlanda, Itália, Japão e Coreia do Sul. Os pacientes elegíveis foram randomizados 1:1 para receber burosumabe por via SC na dose de 1 mg/kg (arredondado para os 10 mg mais próximos, até um máximo de 90 mg) ou placebo, a cada 4 semanas, até completar 24 semanas.

A escolha do placebo como comparador foi justificada pelos pesquisadores devido à ausência de ensaios clínicos com desenho adequado que tenham avaliado o uso de fosfato e vitamina D em adultos com HLX, além do risco de complicações graves que são atribuídas a essa terapêutica, como hipercalcemia, nefrocalcinose, insuficiência renal e hiperparatireodismo e, ainda, devido à falta de consenso na comunidade médica em relação à aplicação desse tratamento em adultos com HLX^{3,25}.

Os participantes elegíveis eram adultos entre 18 e 65 anos de idade com diagnóstico de HLX definido por uma mutação de PHEX confirmada (próprio ou membro da família consistente com herança ligada ao X) e/ou achados clínicos pré-especificados e características laboratoriais: concentração sérica de fosfato abaixo do Limite Inferior da Normalidade (LIN; <2,5 mg/dL), razão entre a taxa máxima de reabsorção tubular renal de fosfato e a taxa de filtração glomerular (TmP/TFG) <2,5 mg/dL e um escore de pior dor nos últimos sete dias no BPI (*Brief Pain Inventory*) ≥4. Se um participante estivesse recebendo medicação para dor, o regime deveria estar estável por ≥21 dias antes da triagem, e o participante deveria estar isposto a manter a dose (máximo de 60 mg/dia de equivalentes de morfina oral) e planejada o período duplo-cego. A randomização foi estratificada de acordo com os escores do BPI, coletado nos 7 dias que antecederam a consulta inicial e realizada através de um sistema informatizado.

Os principais critérios de exclusão incluíram: cálcio sérico ≥10,8 mg/dL, PTH intacto (PTH) ≥2,5 vezes o Limite Superior da Normalidade (LSN) e/ou uso de medicação para suprimir o PTH nos 60 dias antes da triagem; e história recente (≤6 meses) de fratura traumática ou cirurgia ortopédica. Os indivíduos que recebiam terapias que afetavam o metabolismo do fosfato (p.ex., fosfato oral ou vitamina D) só poderiam ser incluídos após um período de eliminação de pelo menos 2 semanas. Se os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D caíssem abaixo de 20 ng/mL durante o estudo, a suplementação oral poderia ser fornecida. Se a condição de um participante do estudo piorasse durante o estudo, o investigador poderia retirar o participante do estudo e iniciar o tratamento com fosfato oral e/ou vitamina D ativa.

Se em algum paciente os níveis séricos de fosfato ultrapassassem o nível de 5,0 mg/dL (ou se em duas medidas consecutivas estivesse no intervalo entre 4,5 e 5,0 mg/dL), a chave de randomização era quebrada e a dose de burosumabe reduzida pela metade.

Desfechos avaliados

Endpoint primário:

- Porcentagem de pacientes que atingiram níveis séricos de fosfato em jejum acima do LIN. Os valores deste *endpoint* são apresentados como a média dos níveis de fosfato sérico dos pacientes, coletados no meio dos intervalos de aplicação do tratamento no regime Q4W. Acessoriamente, foram determinados os níveis de TmP/TFG (Taxa Máxima Tubular Renal de Reabsorção de Fosfato / Taxa Máxima de Filtração Glomerular).
- Níveis séricos de calcitriol

Endpoints secundários:

- Marcadores bioquímicos de remodelação óssea: P1NP (Propeptídeo procolágeno tipo 1), CTx (fragmento telopeptídeo C-terminal) e fosfatase alcalina óssea
- PROs (Desfechos Relatados pelos Pacientes): escores de pior do BPI-SF (Enquete Curta da Dor – Formulário Curto); escores das subescalas de rigidez e função física do questionário WOMAC (*Western Ontario and McCaster Universities*); e o TC6M (Teste de Caminhada de 6 Minutos).
- Desfechos de segurança avaliaram a incidência, a frequência e a gravidade dos EAs, envolvendo reações no local da injeção; hipersensibilidade; hiperfosfatemia; mineralização ectópica; síndrome das pernas inquietas; parâmetros ecocardiográficos; resultados do ECG; presença de nefrocalcinose; desenvolvimento de anticorpos antiburosumabe; e alterações na excreção de cálcio sérico ou urinário de 24 horas e na concentração de PTH.

A existência de fraturas ósseas ativas, incluindo pseudofraturas, foi identificada no início do estudo radiográfico esquelético completo, sendo posteriormente acompanhada por radiografias.

Os desfechos primários de eficácia foram analisados pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel, ajustados para fatores de estratificação usados na randomização. Os principais desfechos secundários de eficácia foram analisados como um grupo, usando uma análise de medidas repetidas de equação de estimação generalizada (GEE), com o ajuste de Hochberg aplicado para testes múltiplos. Para a análise de fraturas, foi utilizado um modelo linear misto generalizado para distribuição binomial com a função de ligação logit, que incluiu tratamento, consultas e tipo de fratura como fatores fixos, levando em consideração o agrupamento das fraturas entre os pacientes.

Resultados

Para este estudo, foram inicialmente triados 163 pacientes, dos quais 134 foram incluídos e distribuídos randomicamente para utilizar burosumabe ($n = 68$) ou placebo ($n = 66$). As características demográficas e clínicas entre os dois grupos foram semelhantes, com média de idade de 40 anos ($DP \pm 12,2$), sendo 65% mulheres, e uma média de 31,4 ($\pm 15,6$) anos entre o início do estudo e o primeiro diagnóstico de HLX. 94,8% dos pacientes apresentavam mutações no *PHEX* classificadas como patogênicas.

Os dados demográficos e clínicos apresentados pela Tabela 16 mostram a semelhança entre os grupos burosumabe e placebo. Embora a maioria dos pacientes (90,3%) estivesse fazendo uso de terapias orais com fosfato e vitamina D, 71,6% apresentavam escore >6 para a escala de pior dor nos últimos sete dias do BPI e anormalidades radiográficas, como arqueamentos ósseos nas extremidades superiores (87,3%) e inferiores (85,8%). No geral, 68,7% dos pacientes haviam sido submetidos a uma cirurgia ortopédica, mais comumente a osteotomia. A entesopatia estava presente em quase todos os pacientes (99,3%) e uma porcentagem substancial de pacientes apresentava evidências de fraturas prévias curadas (59,0%) e/ou pseudofraturas (34,3%). Além disso, uma grande porcentagem de pacientes apresentava fraturas (11,9%) e/ou pseudofraturas (47,0%) ainda ativas, predominantemente nos ossos de sustentação de peso das extremidades inferiores. Além disso, 63,4% dos pacientes tinham histórico de osteoartrite.

Tabela 16 Insogna (2018): Dados demográficos e clínicos na linha de base

	Placebo (n = 66)	Burosumabe (n = 68)	Total (n = 134)
Idade, anos (média ± DP)	38,7 ± 12,8	41,3 ± 11,6	40,0 ± 12,2
Sexo feminino, n (%)	43 (65.2)	44 (64.7)	87 (64.9)
Raça, n (%)			
Branco	53 (80.3)	55 (80.9)	108 (80.6)
Asiático	9 (13.6)	12 (17.6)	21 (15.7)
Negro	3 (4.5)	0	3 (2.2)
Outros	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Região geográfica, n (%)			
América do Norte / Europa	58 (87.9)	58 (85.3)	116 (86.6)
Japão	5 (7.6)	6 (8.8)	11 (8.2)
Coreia do Sul	3 (4.5)	4 (5.9)	7 (5.2)
Altura ^a, cm (média ± DP)	153 ± 11.8	152 ± 9.5	152 ± 10.7
Escore Z ^b	-2.3 ± 1.3	-2.3 ± 1.2	-2.3 ± 1.3
IMC ^a kg/m², (média ± DP)	30,6 ± 7,8	30,0 ± 7,5	30.3 ± 7.6
Mutação PHEX, n (%)			
Patogênico	50 (75.8)	45 (66.2)	95 (70.9)
Provável patogenicidade	7 (10.6)	8 (11.8)	15 (11.2)
Variante de significado incerto	8 (12.1)	9 (13.2)	17 (12.7)
Sem mutação	1 (1.5)	6 (8.8)	7 (5.2)
Fósforo sérico ^c, mg/dL (média ± DP)	1,9 ± 0,32	2,0 ± 0,30	2,0 ± 0,31
TmP/TFG ^c, mg/dL (média ± DP)	1.6 ± 0.37	1,7 ± 0,40	1,6 ± 0,39
Calcitriol sérica ^c, pg/mL (média ± DP)	33,5 ± 15,6	32,4 ± 13,0	33,0 ± 14,3
Cálcio sérico ^c, mg/dL (média ± DP)	9.1 ± 0.41	9,2 ± 0,49	9,2 ± 0,45
PTH sérico ^c, pg/mL (média ± DP)	95,2 ± 38,8	98,9 ± 60,8	97,0 ± 50,9
Uso prévio de terapia convencional, n (%)			
Fosfato + vitamina D	62 (93.9)	59 (86.8)	121 (90.3)
Fosfato isolado	1 (1.5)	3 (4.4)	4 (3.0)
Vitamina D isolada	3 (4.5)	3 (4.4)	6 (4.5)
Uso de terapia convencional antes dos 18 anos, n (%)			
Fosfato + vitamina D	48 (72.7)	45 (66.2)	93 (69.4)
Fosfato isolado	2 (3.0)	5 (7.4)	7 (5.2)
Vitamina D isolada	4 (6.1)	5 (7.4)	9 (6.7)
Duração da terapia convencional, anos (média ± DP)			
Fosfatos ^d	16,2 ± 10,2	16,8 ± 10,7	16,5 ± 10,4
Vitamina D	17,5 ± 11,9	19,0 ± 10,0	18,2 ± 11,0
Escore >6 da pior dor nos últimos sete dias pelo BPI, n (%)	43 (65,2)	53 (77,9)	96 (71,6)
Uso de medicamentos para dor, n (%)	44 (66,7)	47 (69,1)	91 (67,9)
Uso de opioides para dor, n (%)	13 (19,7)	17 (25,0)	30 (22,4)

Presença de entesopatias ao RX, n (%)	65 (98,5)	68 (100)	133 (99,3)
Escore de nefrocalcinose >0 ^f , n (%)	39 (59,1)	34 (50,0)	73 (54,4)
Histórico médico, n (%)			
Cirurgias ortopédicas	47 (71,2)	45 (66,2)	92 (68,7)
Osteoartrite	38 (57,6)	47 (69,1)	85 (63,4)

Obs.: BPI = Enquete Curta da Dor; IMC = Índice de Massa Corporal; PTH = hormônio da paratireoide intacto; RX = Raios-X; TmP/TFG = taxa de reabsorção tubular de fosfato / taxa de filtração glomerular

a = a altura e o IMC não foram registrados no início do estudo para 1 participante de cada grupo.

b = o escore Z foi ajustado por sexo.

c = níveis normais: fósforo = 2,5–4,5 mg/dL; calcitriol = 18–72 pg/mL; cálcio = 8,6–10,2 mg/dL; PTH = 14–72 pg/mL; TmP/TFG = 2,5–4,2 mg/dL.

d = Entre os participantes com qualquer uso anterior de fosfato (placebo n = 63; burosumabe n = 62).

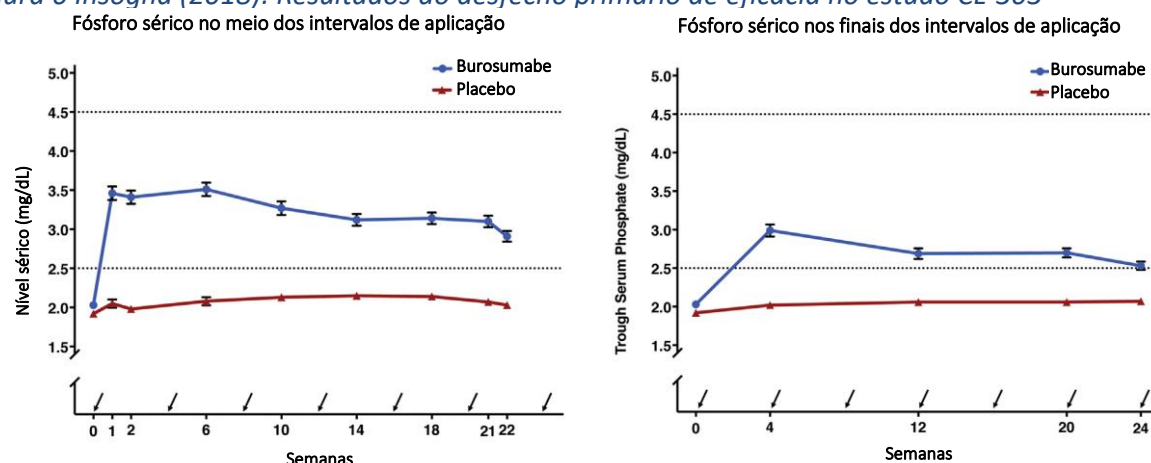
e = Entre os participantes com qualquer uso anterior de vitamina D (placebo n = 65; burosumabe n = 62).

f = Em uma escala de 5 pontos

Endpoint primário

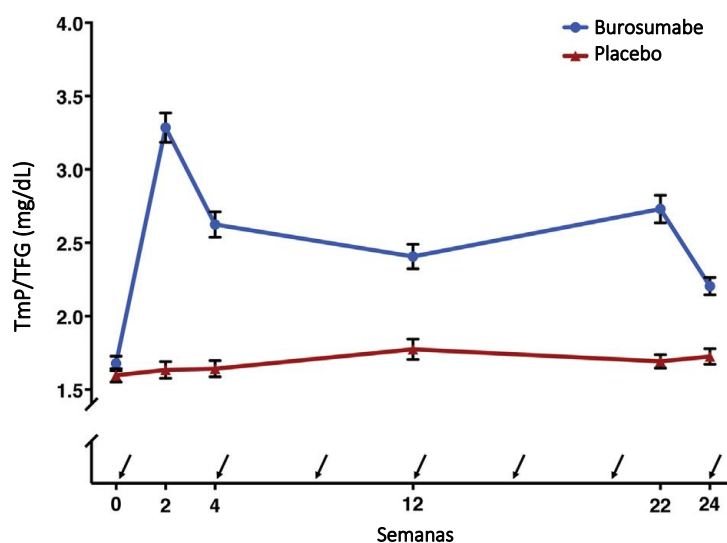
Uma percentagem significativamente maior de participantes no grupo burosumabe alcançou uma concentração de fósforo sérico acima do Limite Inferior da Normalidade (LIN) nos pontos médios entre as doses mensais, quando comparado ao grupo placebo (94,1% vs. 7,6%; $p < 0,001$). Uma percentagem maior de participantes no grupo burosumabe vs. o grupo placebo (67,6% vs. 6,1%) manteve uma concentração média de fósforo sérico acima do LIN imediatamente antes da dose seguinte. No grupo burosumabe, a concentração média de fósforo sérico estava dentro da faixa normal tanto no tempo médio quanto no final dos intervalos mensais de aplicação do tratamento (Figura 6).

Figura 6 Insogna (2018): Resultados do desfecho primário de eficácia no estudo CL-303



Relativamente aos valores da TmP/TFG, no início do estudo os valores ($\pm$ EP) para os grupos burosumabe e placebo se apresentavam com 1,7 mg/dL ($\pm 0,40$) vs. 1,6 mg/dL ($\pm 0,37$), respectivamente. Esses valores passaram, respectivamente, para 2,7 mg/dL ($\pm 0,75$) vs. 1,7 mg/dL ($\pm 0,37$) na semana 22 e para 2,2 mg/dL ($\pm 0,48$) vs. 1,7 mg/dL ($\pm 0,42$) na semana 24 (Figura 7). A diferença entre as médias dos MQ (mínimos quadrados) foi de 0,43 mg/dL ($\pm 0,067$) entre os grupos nas 24 semanas do ensaio, com significância estatística ($p < 0,001$).

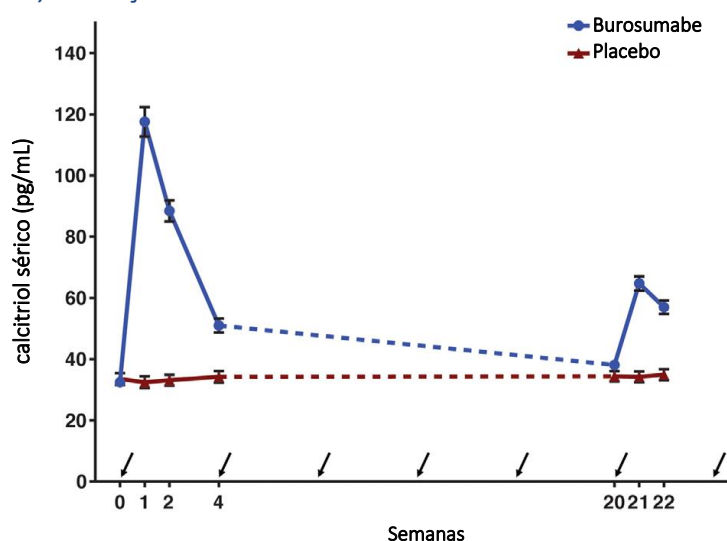
Figura 7 Insogna (2018): Variação das relações TmP/TFG entre os grupos nas 24 semanas do ensaio



Obs.: TmP/TFG = Taxa Máxima Tubular Renal de Reabsorção de Fosfato / Taxa Máxima de Filtração Glomerular

Em relação às concentrações séricas de calcitriol, que foi o segundo endpoint primário planejado para este estudo, o burosumabe também demonstrou aumentar significativamente os valores em relação ao placebo. Na linha de base, as concentrações eram de 32,4 pg/mL ($\pm 12,96$) vs. 33,5 pg/mL ($\pm 15,61$), respectivamente (Figura 8). Na semana 22, estes valores passaram, respectivamente, para 57,0 pg/mL ($\pm 18,02$) vs. 34,9 pg/mL ($\pm 14,52$). Calculados com base nos MQ, os percentuais de elevação das concentrações de calcitriol foram de 100,9% ($\pm 17,84\%$) vs. 19,3% ($\pm 14,33\%$), respectivamente. Em termos dos valores absolutos dos MQ entre a linha de base e a semana 22, observou-se uma diferença entre os grupos de 22,7 pg/mL ($\pm 2,40$ pg/mL; representando +81,6% $\pm 11,67\%$; $p < 0,001$) a favor do burosumabe.

Figura 8 Insogna (2018): Variações dos níveis séricos de calcitriol nas 22 semanas do ensaio



Endpoints secundários

Ao longo das 24 semanas iniciais do estudo, o uso do burosumabe foi associado com a melhoria dos principais desfechos secundários planejados, quando comparado ao grupo placebo.

PROs (Desfechos Relacionados pelos Pacientes)

O burosumabe reduziu significativamente a pontuação da subescala de rigidez WOMAC (Figura 9) na semana 24 em relação ao placebo (diferença das médias dos MQ $\pm$ EP = $-8,1 \pm 3,24$; $p=0,012$) quando testado ao nível de significância de 0,0167 exigido após o ajuste de Hochberg. Na 24ª semana, foram observadas diferenças a favor do burosumabe na pontuação de função física WOMAC (diferença das médias dos MQ $\pm$ EP = $-4,9 \pm 2,48$; $p = 0,048$) e redução da pior dor nos últimos sete dias do BPI ($-0,5 \pm 0,28$; $p = 0,092$), porém esses valores não atingiram os níveis de significância de 0,025 e 0,05, respectivamente, exigidos após o ajuste de Hochberg (Figura 10).

Figura 9 Insogna (2018): Variações dos escores de rigidez do WOMAC ao longo do ensaio

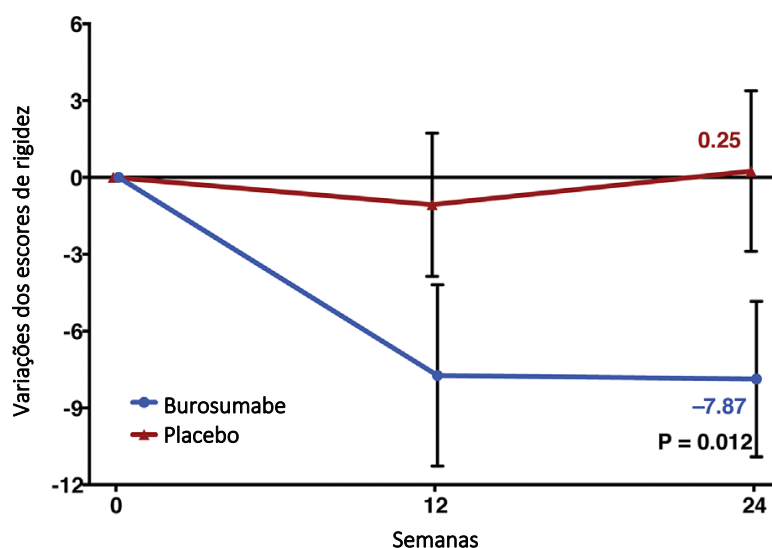
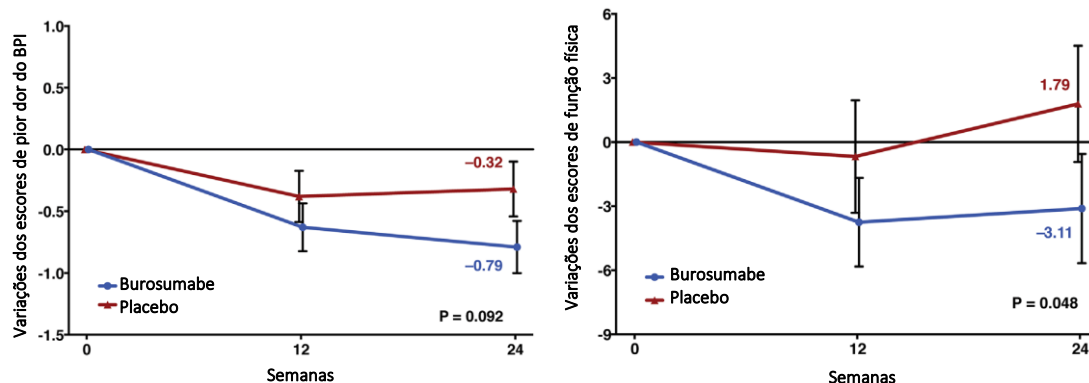


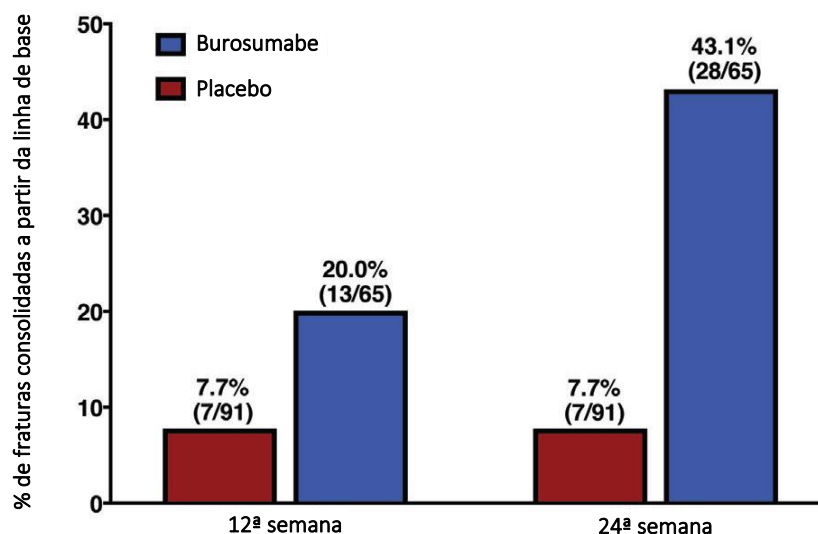
Figura 10 Insogna (2018): Variações dos escores de pior dor do BPI e de função física do WOMAC ao longo do ensaio



Recuperação óssea

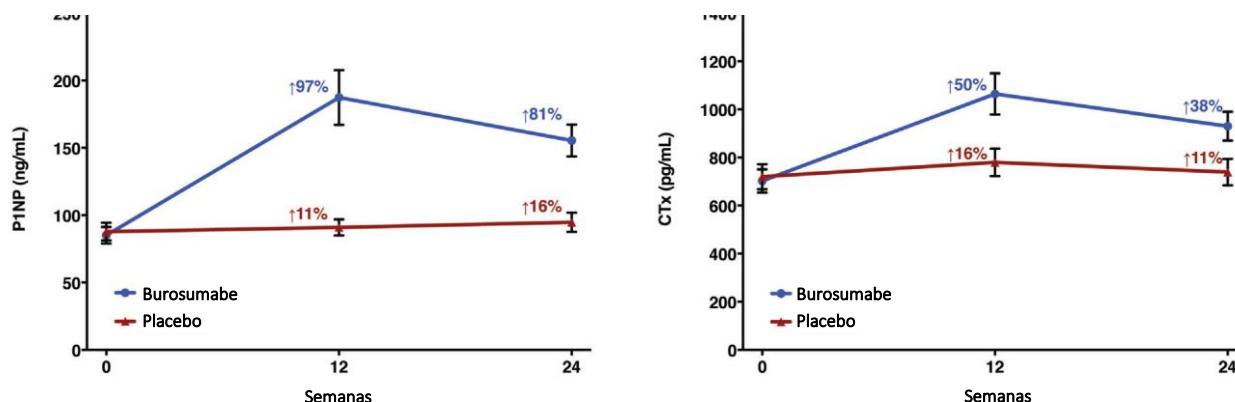
O burosumabe foi associado a uma consolidação de fraturas significativamente melhor do que o placebo. No início do estudo, 32 (47,1%) indivíduos no grupo de burosumabe apresentavam 65 fraturas ativas (incluindo fraturas e pseudofraturas) e 38 (57,6%) indivíduos no grupo de placebo apresentavam 91 fraturas ativas. Na semana 24, uma porcentagem maior de fraturas que estavam ativas no período basal foi totalmente curada no grupo burosumabe em relação ao placebo (43,1% vs. 7,7%, respectivamente) (Figura 11). A probabilidade de cura completa na 24ª semana foi 16,8 vezes maior no grupo burosumabe do que no grupo placebo ($p < 0,001$).

Figura 11 Insogna (2018): Frequências de consolidação de fraturas entre os grupos avaliados



No que tange aos marcadores biológicos, no grupo tratado com burosumabe o P1NP sérico (um marcador de formação óssea) aumentou 81%, e o CTx sérico (um marcador de reabsorção óssea) aumentou 38%, na semana 24 em relação à linha de base, enquanto pouca alteração foi observada no grupo placebo (Figura 12). A diferença média dos MQ $\pm$ EP entre os grupos burosumabe e placebo para a alteração desde o início do estudo até à semana 24 foi de $62 \pm 7,5$ ng/ml para P1NP ($p < 0,001$) e $190 \pm 41,2$ pg/ml para CTx ($p < 0,001$).

Figura 12 Insogna (2018): Variações dos marcadores biológicos de função óssea durante o ensaio



Obs.: PNP1 = Propeptídeo procólágeno tipo 1; CTx = fragmento telopeptídeo C-terminal

Na semana 24, a fosfatase alcalina específica dos ossos havia aumentado 43% no grupo burosumabe vs. 33% no grupo placebo, em relação ao valor basal; a diferença média dos MQ entre os grupos burosumabe e placebo até a semana 24 foi de $4,4 \pm 2,48$ mg/L.

Segurança e Tolerabilidade

A maioria dos participantes de cada grupo (94,1% burosumabe e 92,4% placebo) teve pelo menos um evento adverso até a semana 24 de tratamento. Dois participantes de cada grupo apresentaram eventos adversos graves, nenhum dos quais foi considerado pelo investigador como relacionado ao tratamento do estudo. Não ocorreram mortes, interrupções devido a eventos adversos ou toxicidades limitantes da dose. Em ambos os grupos de tratamento, a maioria dos eventos adversos foram de gravidade leve ou moderada.

Conclusão

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

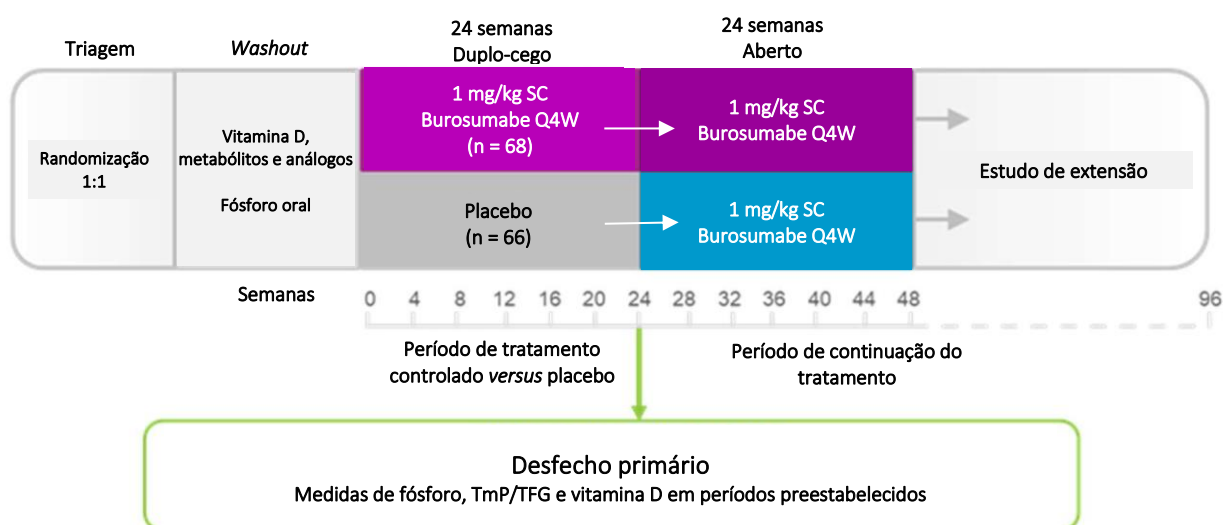
5.3.2. Portale AA *et al.* (2019) – *Calcified Tissue Intern*

*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*⁷⁷

Objetivos do estudo

Este estudo envolve a continuação daquele realizado por Insogna *et al.* (2018)⁸⁶ e apresentado neste PTC pelo capítulo 5.3.1. Após o final do período de avaliação de 24 semanas do estudo inicial, os 134 adultos com HLX tiveram seu tratamento continuado por mais 24 semanas (totalizando 48 semanas). No entanto, os pacientes que haviam sido alocados no grupo placebo passaram a receber burosumabe, na mesma posologia (1 mg/kg, Q4W). Formaram-se, assim, dois grupos, com base no tratamento inicial e continuação: grupo burosumabe → burosumabe e grupo placebo → burosumabe. Uma representação do desenho deste estudo é apresentada pela Figura 13.

Figura 13 Portale (2019): Desenho do estudo com os dois períodos de tratamento



Desta maneira, o objetivo descrito para este estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do uso de

burosumabe nos dois grupos, por um período que variou de 24 a 48 semanas (podendo chegar até 74 semanas).

Os dados completos sobre a metodologia e a população do estudo estão disponíveis no capítulo 5.3.1 deste PTC. Cumpre mencionar que embora a segunda fase do tratamento fosse aberta, o cegamento realizado na primeira fase permaneceu valendo. O tratamento foi administrado por técnicos treinados.

Resultados

Entre os 68 pacientes que participaram no grupo burosumabe → burosumabe, ocorreu 1 desistência nas primeiras 24 semanas e 4 nas 24 semanas da continuação, finalizando o estudo com 63 pacientes; nos 66 pacientes que compuseram o grupo placebo → burosumabe, ocorreram 3 desistências nas 24 semanas da continuação, finalizando o estudo com 63 pacientes.

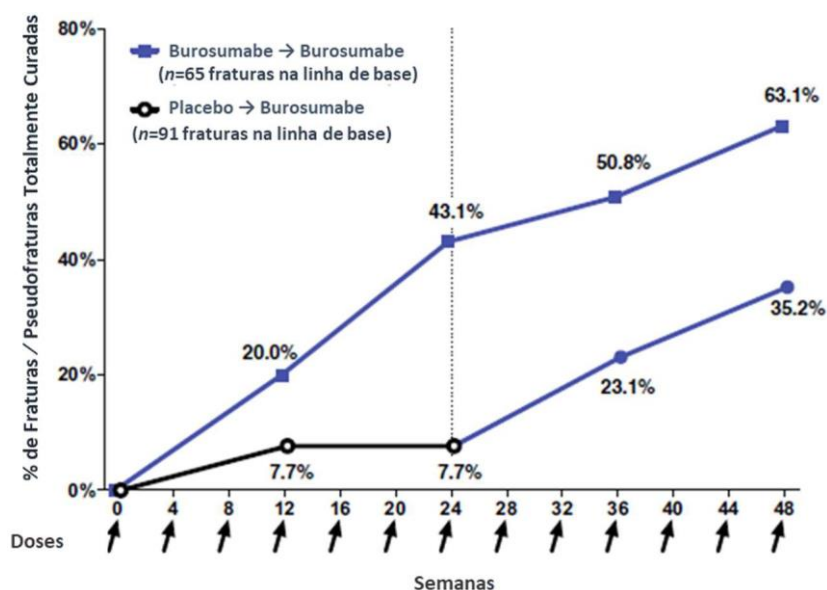
Efeitos do burosumabe sobre os marcadores bioquímicos

Os efeitos metabólicos do burosumabe nos dois grupos são apresentados na Figura 15, mostrando a correção de todos os parâmetros até níveis fisiológicos normais desde o início do estudo no grupo burosumabe → burosumabe e após a 24ª semana o grupo placebo → burosumabe.

Conforme pode ser observado na Figura 15, durante as 24 primeiras semanas de tratamento, o grupo placebo → burosumabe apresentou poucas alterações nos parâmetros avaliados (fósforo sérico, TmP/TFG e biomarcadores de remodelação óssea); apenas 7,6% dos participantes deste grupo apresentaram níveis séricos de fósforo acima do LIN durante esse período, mas após a substituição do placebo pelo burosumabe, as concentrações séricas de fósforo aumentaram prontamente e permaneceram iguais ou acima do LIN em 89,4% dos participantes (Figura 15 A e B). Após o início do uso de burosumabe, também foram observadas elevações para níveis iguais ou acima do LIN para calcitriol (Figura 15 C), TmP/TFG (Figura 15 D), P1NP (Figura 15 E), CTx (Figura 15 F) e fosfatase alcalina específica dos ossos (Figura 15 G).

Efeitos do burosumabe na consolidação de fraturas e pseudofraturas

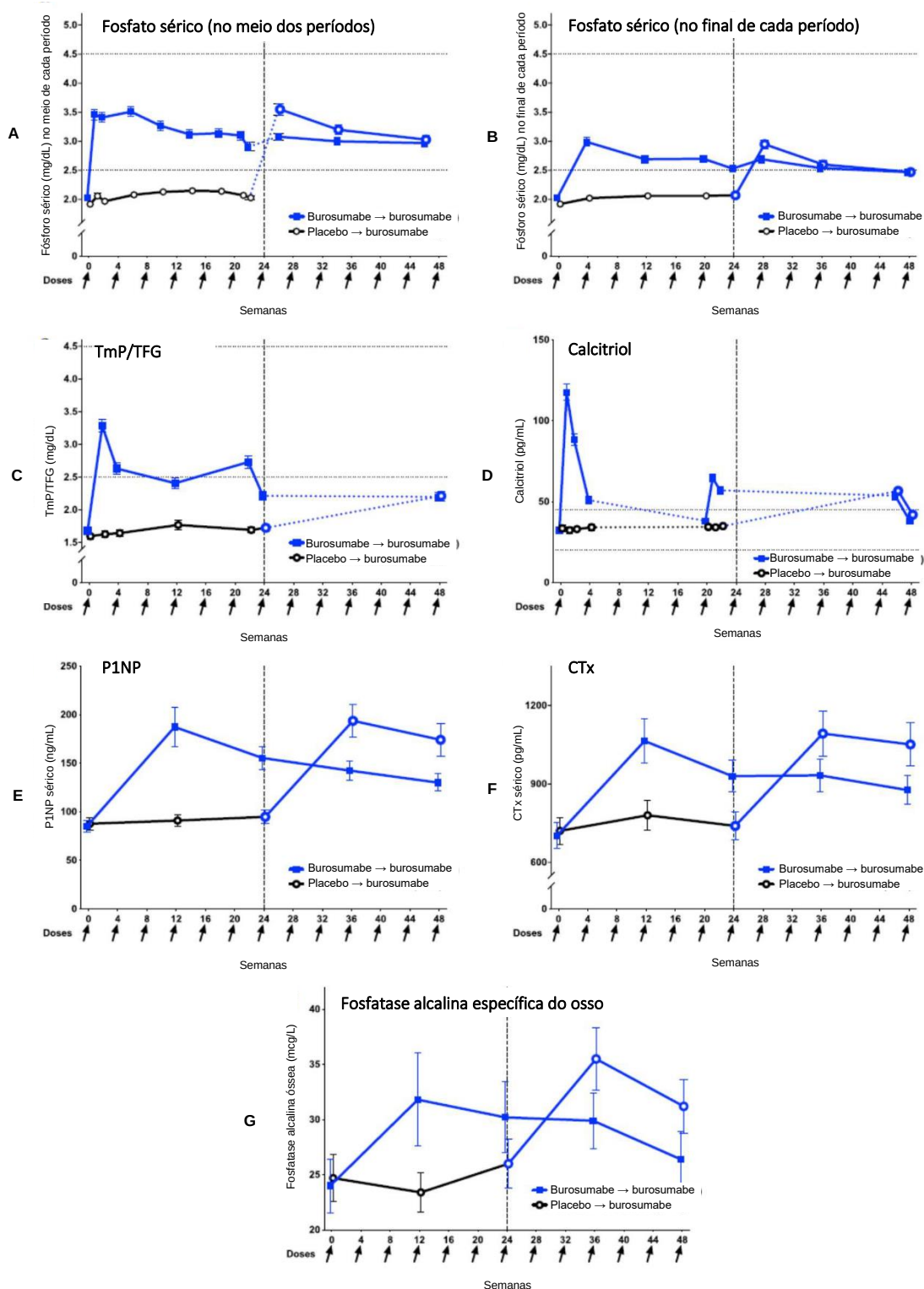
Figura 14 Portale (2019): Proporção de fraturas e pseudofraturas curadas ao longo do ensaio



No início do estudo, no grupo placebo → burosumabe, em 38 (57,6%) participantes foram identificadas 91 fraturas não cicatrizadas (n = 13) ou pseudofraturas (n = 78). Durante a administração de placebo, apenas 7,7% das fraturas e pseudofraturas foram totalmente curadas até as 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 (Figura 14), respectivamente; essas taxas assemelham-se àquelas observadas nas semanas 12 e 24 no grupo burosumabe → burosumabe. Na semana 48, 74,8% do número total de fraturas e pseudofraturas iniciais estavam totalmente (35,2%) ou parcialmente (39,6%) cicatrizadas; 12,1% não cicatrizaram e 13,2% não foram avaliáveis porque não foram obtidas radiografias de acompanhamento.

Figura 15 Portale et al (2019): Variações séricas de marcadores da atividade do burosumabe



Obs.: CTx = fragmento telopeptídeo C-terminal; P1NP = Propeptídeo procólágeno tipo 1

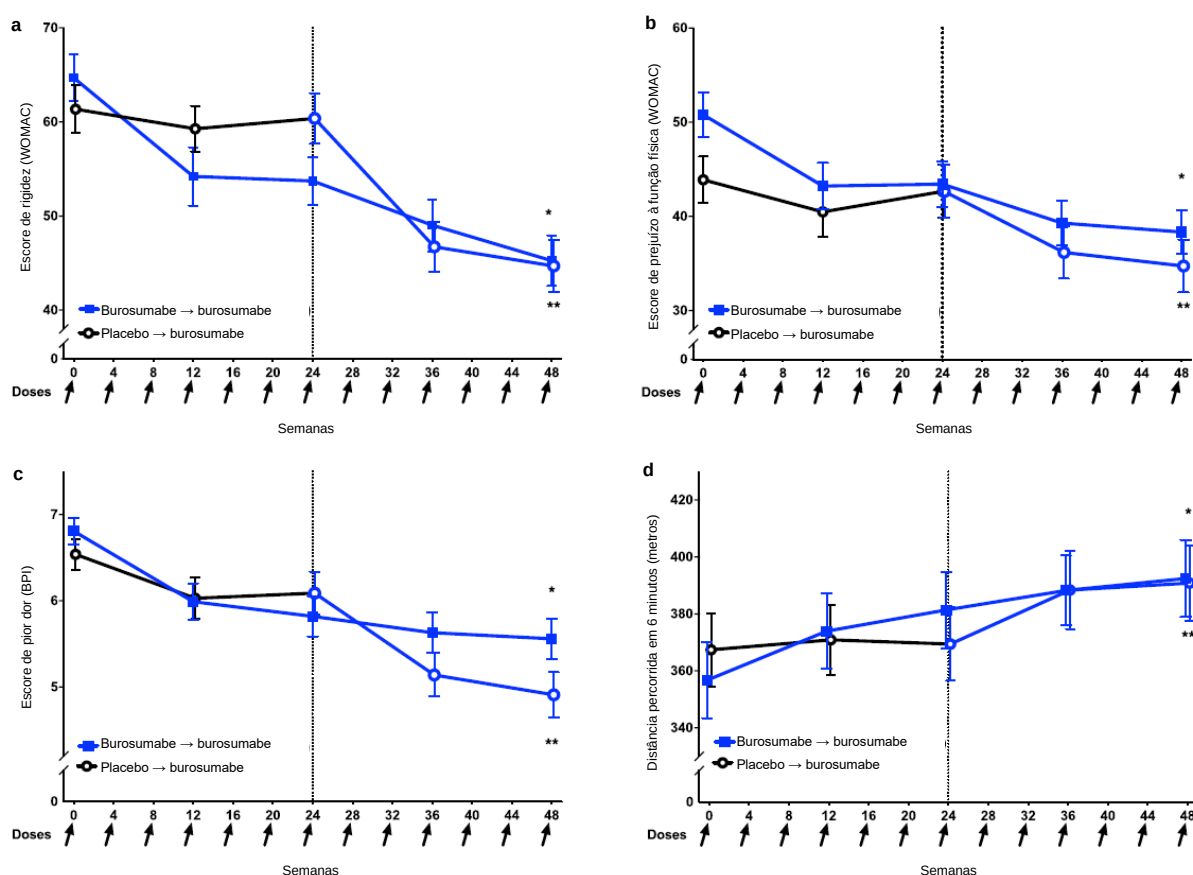
Efeitos do burosumabe nos PROs (Desfechos Relatados pelos Pacientes)

Em relação aos desfechos reportados pelos pacientes (PROs), o tratamento com burosumabe por 48 semanas foi associado a uma melhoria sustentada nos escores dos PROs relacionados à rigidez, dor e função física, assim como a distância total percorrida em 6 minutos (Figura 16).

No grupo burosumabe → burosumabe, as porcentagens de pacientes relatando rigidez grave ou extrema ao acordar foi de 63% na linha de base, reduzindo-se para 45% na semana 24 e para 27% na semana 48. No grupo placebo → burosumabe, o mesmo sintoma ao acordar foi relatada por 54% dos participantes na linha de base e na semana 24, tendo diminuído para 29% na semana 48 (Figura 16 a).

No que se refere à rigidez grave ou extrema no final do dia, no grupo burosumabe → burosumabe, as porcentagens de pacientes relatando este sintoma foi de 54% na linha de base, reduzindo-se para 31% na semana 24 e para 26% na semana 48. No grupo placebo → burosumabe, o mesmo sintoma foi relatado por 47% dos participantes na linha de base, por 42% na semana 24 e caiu para 20% na semana 48.

Figura 16 Portale (2019): Efeitos do burosumabe nos PROs e TC6M



Obs.: BPI = *Brief Pain Inventory* (Enquete Curta da Dor); TC6M = Teste de Caminhada de 6 Minutos; WOMAC = Índice de Artrite da *Western Ontario and McMaster Universities*. Os resultados são apresentados na forma de média ± Erro-Padrão

* $p < 0,001$ para as variações dos MQ desde a linha de base até a semana 48 (burosumabe → burosumabe)

** $p < 0,001$ para as variações dos MQ entre as semanas 24 a 48 (placebo → burosumabe)

No grupo burosumabe → burosumabe, quando são comparados os escores desde a linha de base até a semana 48, os ganhos mostram-se significativos ($p < 0,001$) para os escores de rigidez WOMAC (média dos MQ ± EP: $-16,0 \pm 3,3$) e para o prejuízo da função física WOMAC ($-7,8 \pm 2,2$, Figura 16 b), onde escores mais

baixos representam melhor saúde.

No grupo burosumabe → burosumabe, também foram observadas melhorias significativas entre a linha de base e a semana 48 para os escores de pior dor nos últimos sete dias do questionário BPI (média dos MQ $\pm$ EP: $-1,1 \pm 0,2$, Figura 16 c) e a distância percorrida no TC6M ($30,5 \pm 6,9$ m, Figura 16 d, ambos $p < 0,001$).

Por sua vez, no grupo placebo → burosumabe, os pacientes relataram melhorias modestas na dor, mas sem redução nos escores de rigidez e função física na semana 24. Após a transição para o burosumabe (semanas 24 a 48), os participantes relataram reduções significativas para o escore de rigidez WOMAC (média dos MQ $\pm$ EP: $-15,8 \pm 2,8$) e prejuízo da função física do WOMAC (média dos MQ $\pm$ EP: $-8,2 \pm 1,7$; ambos $p < 0,0001$). Adicionalmente, observou-se uma redução significativa do escore de pior dor nos últimos sete dias do BPI (média dos MQ $\pm$ EP: $-1,2 \pm 0,2$; $p < 0,001$) e aumento da distância total percorrida em 6 minutos ($23,0 \pm 5,6$ m, $p < 0,001$).

Dados de segurança

A duração média da exposição no grupo de tratamento contínuo com burosumabe foi 404 dias (intervalo 167-521), enquanto para o grupo inicialmente tratado com placebo foi de 242 dias (intervalo 165-403). A incidência, natureza e gravidade dos eventos adversos foram semelhantes entre os grupos de tratamento (Tabela 17). Não foram reportados eventos adversos sérios relacionados ao tratamento.

Tabela 17 Portale et al (2019): Frequência de eventos adversos

Frequência, n (%)	Placebo→Burosumabe (Semanas 24 a 48)	Burosumabe→Burosumabe (Semanas 0 a 48)
Eventos adversos	63 (95.5)	68 (100.0)
Eventos adversos graves	8 (12.1)	7 (10.3)
Eventos adversos graus 3 ou 4	14 (21.2)	15 (22.1)
Eventos adversos graves levando à descontinuação	0	0

Legenda: N = número de pacientes; *cutoff* = final do período do estudo

Conclusões

Esses dados demonstraram 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.

5.3.3. Briot K et al. (2021) – Rheum & Musculoskel Dis

*Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomized phase 3 trial and open-label extension*⁵¹

Objetivos do estudo

Este estudo é uma extensão dos estudos realizados por Insogna et al. (capítulo 5.3.1) e Portale et al. (capítulo 5.3.2) Este estudo de extensão teve o objetivo de ampliar as informações sobre os efeitos cumulativos de 96 semanas do uso burosumabe sobre os PROs (Desfechos Relatados pelo Paciente) e o TC6M em pacientes com HLX. O registro deste estudo no site ClinicalTrials.com permaneceu sob o número NCT02526160.

Metodologia e População

Sendo uma continuidade dos estudos que já foram mencionados no parágrafo anterior, a população incluída e a metodologia do ensaio foram mantidas neste estudo. A fase de extensão persistiu sendo um ensaio aberto, com toda a população fazendo uso de 1 mg/kg de burosumabe em regime Q4W.

Os desfechos cujas avaliações foram planejadas para este estudo foram:

- No conjunto dos PROs: função física, rigidez, dor e fadiga, medidos nas semanas 24, 48 e 96;
- Deambulação, através do TC6M, medida nas semanas 24, 48 e 72.

Todos os resultados obtidos nos tempos de mensuração mencionados acima foram avaliados em comparação com os valores obtidos na linha de base.

A elaboração do formulário contou com o apoio da ONG *HLX Network*^{*}, que foi consultada para o desenvolvimento das perguntas. As questões aplicadas buscavam avaliar a interferência da dor, rigidez e o grau de comprometimento da função física e da mobilidade em adultos com HLX. Esses desfechos foram analisados com base nos escores de pior dor nos últimos sete dias do BPI-SF, e de rigidez e função física do WOMAC.

Para a melhor caracterização dos efeitos da HLX sobre os PROs, os instrumentos WOMAC, BPI-SF e BFI foram validados para uso neste estudo por Skrinar *et al.* (2019)^{88,89} e Nixon *et al.* (2019)⁹⁰.

Os critérios para a avaliação dos desfechos pelas escalas WOMAC, BPI-SF e BFI foram pré-especificados. A Tabela 18 resume como as pontuações de cada instrumento foram definidas neste estudo, com a interpretação para os efeitos associados à HLX.

Os dados dos participantes do ensaio de base foram coletados através de um formulário online e entrevistas. Os critérios para a avaliação do TC6M envolveram tanto as variações da distância percorrida quanto o percentual da distância esperada para indivíduos saudáveis da mesma idade e gênero.

Tabela 18 Briot (2021): Critérios predefinidos para a avaliação dos PROs na HLX

Característica	WOMAC ⁹¹	BPI-SF ⁹²	BFI ⁹³
Número de itens	24	15*	9
Formato da resposta	Escala de 5 pontos (5 = extremo)	Escala numérica de 0 a 10 (10 = pior dor)	Escala numérica de 0 a 10 (10 = maior gravidade)
Escore relatado (número de perguntas)	Dor (5); rigidez (2); função física (17)	Média da dor (1) † Pior dor (1) † Severidade da dor (4) Interferência da dor (7)	Média da fadiga (1) ‡ Pior escore de fadiga (1) ‡ Severidade da fadiga (3) Interferência da fadiga (6)
Retroatividade	48 horas	24 horas	24 horas
Significância para a HLX (MDSC)	≥ -10 para o escore total ≥ -11 para a dor ≥ -10 para a rigidez ≥ -8 para a função física	≥ -1,72 para a dor ≥ -1 para a interferência da dor	≥ -1,5 para a fadiga ≥ -1,2 para a interferência da fadiga ≥ -1,2 para o escore global

Obs.: BFI = *Brief Fatigue Inventory* (Enquete Curta da Fadiga); BPI-SF = *Brief Pain Inventory – Short Form* (Enquete Curta da Dor – Formulário Reduzido); MDSC = Menor Diferença Clinicamente Significativa; WOMAC = *Western Ontario e o McMaster Universities Osteoarthritis Index* (Índice de Osteoartrite das Universidades Western Ontario e McMaster); HLX = hipofosfatemia ligada ao X

* O BPI-SF possui 15 itens no total, 11 itens contribuíram para as pontuações reportadas nesta análise.

† A pergunta 3 do BPI-SF pede aos participantes que avaliem a pior dor nas últimas 24 horas em uma escala de 0 (sem dor) a 10 (a dor mais intensa que você possa imaginar). Este estudo relata a média da dor e o maior valor atingido no período (ambos como a maior pontuação ao longo dos 8 dias).

‡ A pergunta 3 do BFI pede aos participantes que avaliem o pior de sua fadiga nas últimas 24 horas em uma escala de 0 (sem fadiga) a 10 (a pior fadiga que você pode imaginar). Este estudo relata pior fadiga (pontuação média em 8 dias) e pior fadiga (maior pontuação em 8 dias).

* <https://HLXnetwork.org/>

Resultados

Dos 134 pacientes incluídos no início do ensaio, 133 completaram as primeiras 24 semanas de tratamento, 126 indivíduos (94,0%) seguiram até a semana 48 e 119 indivíduos (88,8%) seguiram até a semana 96. Esta publicação inclui dados coletados em uma base ITT.

A exposição média ao burosumabe foi de 771 dias (EP ± 22 ; variação 167 a 957) para o grupo burosumabe–burosumabe e 626 dias (± 19 dias; variação 165 a 844) para o grupo placebo–burosumabe.

Para melhor compreensão, os desfechos secundários (resultados para o grupo burosumabe $\rightarrow$ burosumabe) e os desfechos exploratórios (resultados para o grupo placebo $\rightarrow$ burosumabe) serão apresentados em conjunto, permitindo a comparação entre os grupos.

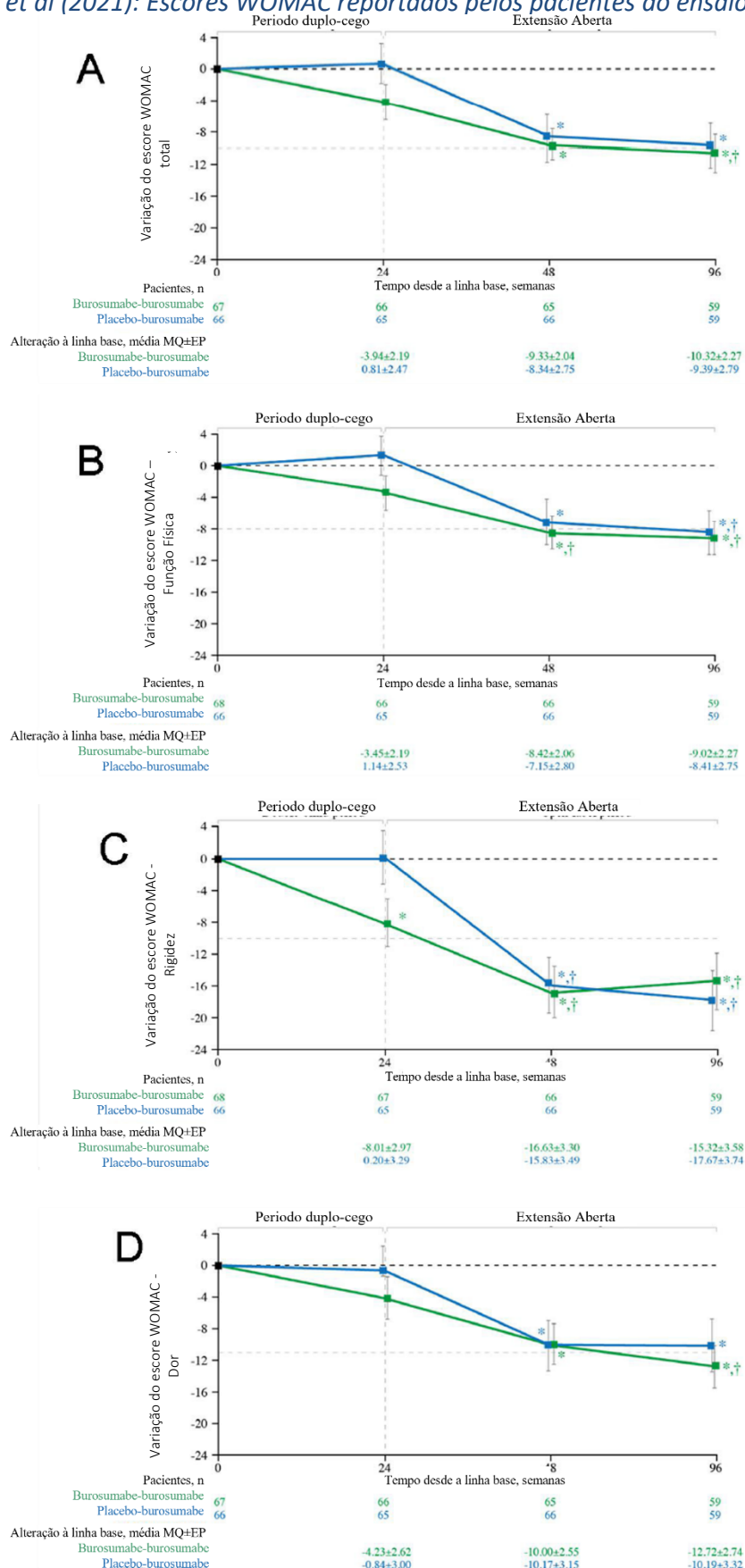
Os efeitos do burosumabe nos PROs são apresentados pela Figura 17, Figura 18 e Figura 19, mostrando uma evolução significativamente favorável de todos os parâmetros avaliados (função física, dor, rigidez corporal e fadiga) em comparação à linha de base.

Após 96 semanas de tratamento, o grupo burosumabe $\rightarrow$ burosumabe apresentou melhorias significativas ($p < 0,05$) nos escores totais WOMAC (média dos MQ $\pm$ EP: $-10,3 \pm 2,3$), nos escores WOMAC de comprometimento da função física ($-9,0 \pm 2,3$), nos escores WOMAC de rigidez corporal ($-15,3 \pm 3,6$), e nos escores WOMAC de dor ($-12,7 \pm 2,7$), onde escores mais baixos representam ganhos. Ganhos significativos também são observados no grupo placebo $\rightarrow$ burosumabe, cujo tratamento com droga ativa iniciou na 24ª semana e que ao final do ensaio (96 semanas no total e 72 semanas em tratamento) apresentava melhorias significativas ($p < 0,05$) nos escores totais WOMAC ($-9,7 \pm 2,8$), nos escores WOMAC de comprometimento da função física ($-8,4 \pm 2,8$), nos escores WOMAC de rigidez corporal ($-17,77 \pm 3,7$), e nos escores WOMAC de dor ($-10,2 \pm 3,3$) (Figura 17).

Os escores de dor avaliados pelo instrumento BPI-SF demonstraram que o uso do burosumabe levou a reduções dos escores de média da dor, dos escores de pior dor e da interferência causada pela dor (todos nos últimos 7 dias antes da avaliação). No grupo burosumabe $\rightarrow$ burosumabe, a redução já se mostrou significativa ($p < 0,001$) na 24ª semana de tratamento, enquanto no grupo placebo $\rightarrow$ burosumabe a redução da dor foi pequena durante as 24 semanas iniciais (uso do placebo) mas se tornou mais eficaz a partir da inclusão dos pacientes no tratamento com o burosumabe (Figura 18). Ao final das 96 semanas do ensaio, as comparações dos MQ dos escores entre os grupos burosumabe $\rightarrow$ burosumabe *versus* placebo $\rightarrow$ burosumabe mostrou valores de $-1,5 (\pm 0,3)$ vs. $-1,0 (\pm 0,3)$ para a média da dor, de $-2,9 (\pm 0,3)$ vs. $-2,4 (\pm 0,3)$ para a pior dor e de $-1,4 (\pm 0,2)$ vs. $-2,4 (\pm 0,3)$ para a interferência da dor (lembrando que o grupo placebo $\rightarrow$ burosumabe foi exposto ao burosumabe apenas após a semana 24).

A resposta do tratamento sobre a sensação de fadiga também mostrou os benefícios do burosumabe na HLX. Os escores do instrumento BFI revelou que os pacientes alocados no grupo burosumabe $\rightarrow$ burosumabe apresentaram reduções significativas dos escores de fadiga na semana 24 (fadiga média $p = 0,020$ Figura 19 A; e pior fadiga $p = 0,004$, Figura 19 B). Na semana 48, quando todos os pacientes estavam utilizando burosumabe, as reduções de todos os subescores de fadiga desde a linha de base foram significativas para ambos os grupos (Figura 19 A até D), benefício que foi aumentado até a semana 96.

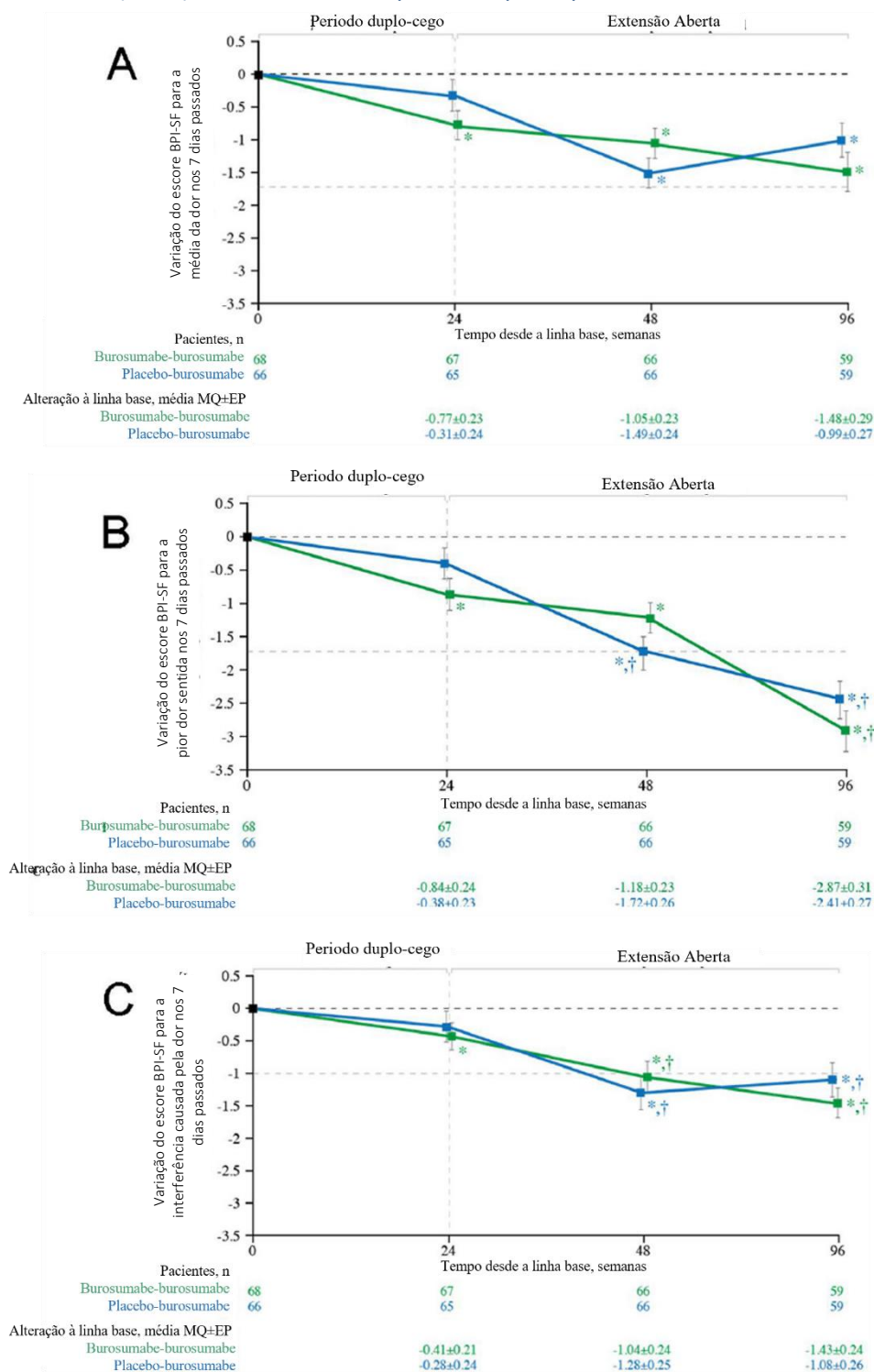
Figura 17 Briot et al (2021): Escores WOMAC reportados pelos pacientes do ensaio em 96 semanas



Obs.: A = Avaliação global; B = Função física; C = Rigidez; D = Dor

EP = Erro-Padrão; MQ = Mínimos Quadrados; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

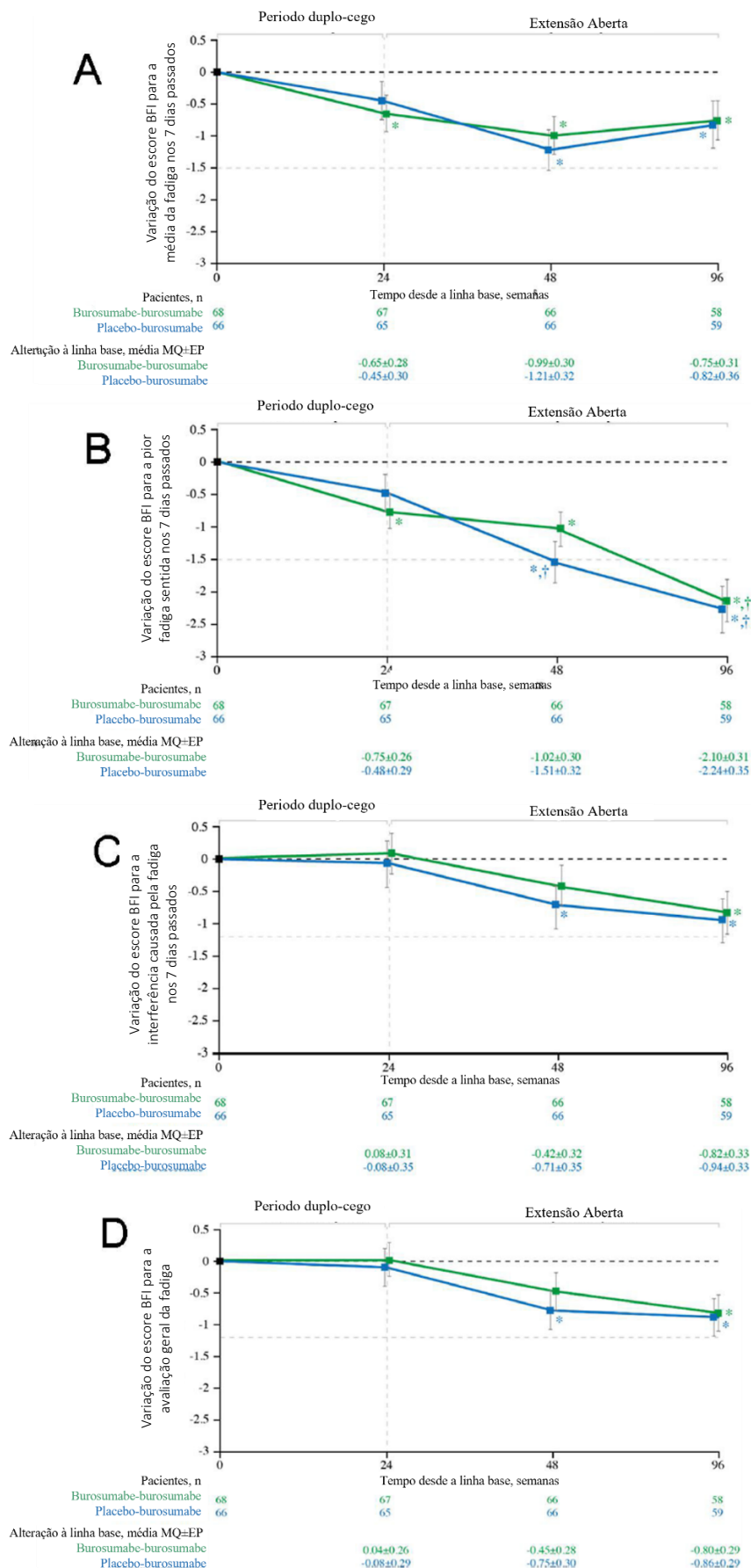
Figura 18 Briot et al (2021): Escores BPI-SF reportados pelos pacientes do ensaio em 96 semanas



Obs.: A = Média da dor em 7 dias; B = Pior dor sentida em 7 dias; C = Interferência causada pela dor
BPI-SF = *Brief Pain Inventory – Short Form*; EP = Erro-Padrão; MQ = Mínimos Quadrados

* = $p < 0,05$ para as variações dos MQ desde a linha de base

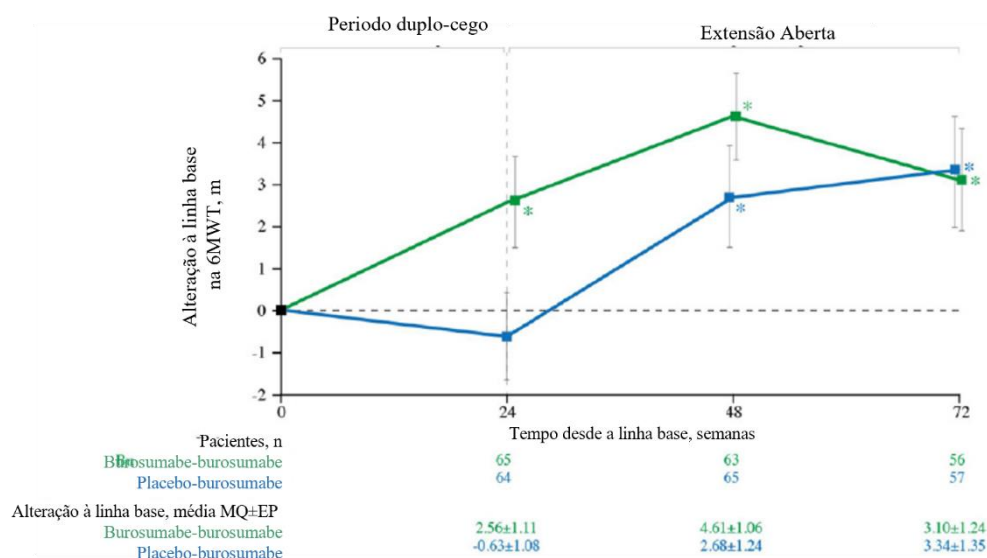
Figura 19 Briot et al (2021): Escores de fadiga (BFI) reportados pelos pacientes com HLX ao longo do ensaio



Obs.: A = pior fadiga (média); B = pior fadiga (máximo); C = interferência da fadiga; D = fadiga global.
BFI = Brief Fatigue Inventory; EP = Erro-Padrão; MQ = Mínimos Quadrados

Em relação ao TC6M, os indivíduos randomizados para receber burosumabe apresentaram melhorias significativas entre a linha de base e a semana 24 desde o início na distância percorrida no TC6M ($p = 0,018$). Depois que todos os indivíduos receberam burosumabe, na semana 48 ($p = 0,021$) e ao final do ensaio (semana 96, $p < 0,05$) foram constatados ganhos significativos na distância total percorrida em 6 minutos, com um aumento de $3,1 \pm 1,3$ vezes em comparação à linha de base (Figura 20).

Figura 20 Briot et al (2021): Distância total percorrida em 6 minutos pelos pacientes com HLX ao longo do ensaio



Conclusões

Esses dados demonstraram que, em pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, o tratamento continuado com burosumabe durante períodos mais prolongados – 72 semanas para o grupo placebo → burosumabe e 96 semanas para o grupo burosumabe → burosumabe leva à melhoria dos principais parâmetros físicos reportados pelos pacientes (função física, dor, rigidez corporal e fadiga), e consequente qualidade de vida.

5.3.4. Insogna KL et al. (2019) – J Bone Mineral Res (CL-304)

*Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial*⁸⁷

Objetivos do estudo

Investigar o efeito do burosumabe no tratamento da osteomalácia em pacientes adultos com HLX, usando parâmetros histomorfométricos* para avaliar os efeitos do tratamento. Este estudo foi registrado no site clinicaltrials.gov sob o número NCT02537431 e foi denominado UX023-CL304 (ou apenas CL-304).

* A histomorfometria refere-se a medidas quantitativas das características morfológicas dos tecidos biológicos obtidas através de análises histológicas. Em estudos de osso, os parâmetros histomorfométricos podem incluir medidas como a densidade óssea, a espessura do osso trabecular, a área de superfície óssea, o número de osteócitos por unidade de área, entre outros. Essas medidas ajudam a quantificar e caracterizar as propriedades físicas e estruturais dos tecidos biológicos, fornecendo informações importantes sobre sua saúde e função.

Metodologia e População

Este foi um estudo multicêntrico, aberto e de braço único, incluindo pacientes adultos com HLX para receber tratamento com 1,0 mg/kg de burosumabe a cada 4 semanas, durante 48 semanas.

Os principais critérios de elegibilidade para os pacientes serem incluídos neste estudo incluíram um diagnóstico de HLX com documentação de uma mutação PHEX ou um nível sérico de FGF23 superior a 30 pg/mL; idade entre 18 e 65 anos; fósforo sérico em jejum e níveis de TmP/TFG <2,5 mg/dL; e presença de dor esquelética, definida como pontuação igual ou superior a quatro na questão 3 do questionário BPI. Os indivíduos foram excluídos se tivessem recebido terapia convencional nos 2 anos anteriores à triagem.

Desfechos planejados

Endpoint primário:

- Variação percentual da relação OV/BV (volume de osteóide* / volume ósseo) na semana 48

Endpoints secundários:

- Variação percentual da espessura dos osteóides (O.Th) na semana 48
- Variação percentual do tempo de latência da mineralização (MLt) na semana 48
- Proporção de participantes que alcançam níveis séricos de fósforo acima do LMN, ao final de cada ciclo de administração de burosumabe

Os pacientes foram tratados com burosumabe 1 mg/kg de peso, por via SC, na frequência Q4W, durante 96 semanas.

As análises histomorfométricas* foram realizadas através de biópsias ósseas da crista transilíaca, que foram coletadas na linha de base e na semana 48 de tratamento. Os indivíduos receberam dois ciclos de 3 dias de tetraciclina 20 e 8 dias antes de cada biópsia, a fim de possibilitar a análise histomorfométrica dinâmica, na qual cortes não corados são montados sem coloração para microscopia de fluorescência, conforme descrito por Glorieux *et al.*[†]. Para a análise morfométrica estrutural, cortes adicionais da biópsia também foram corados com Tricrômio de Masson Goldner (mesma referência da frase anterior). As biópsias foram analisadas qualitativamente em tempo real para determinar a presença de osteomalácia por um histomorfometrista experiente. Se a biópsia inicial não revelava osteomalácia em um determinado indivíduo, o tratamento era mantido, mas ele não era submetido a uma segunda biópsia na semana 48.

Também foi analisado o tempo de retardo de mineralização, que se refere à média do intervalo de tempo entre a formação do osteóide e sua subsequente mineralização e é calculado dividindo-se a espessura do osteóide pela taxa de aposição[‡].

Foram realizadas medidas de eficácia bioquímica através dos níveis de fósforo sérico e de calcitriol, TmP/TFG e, ainda, de marcadores de remodelação óssea (P1NP, CTx e fosfatase alcalina óssea).

Resultados

Foram incluídos 14 pacientes, cujas características demográficas são apresentadas pela Tabela 19. Desses, 13 completaram as primeiras 48 semanas do estudo e 11 forneceram dados de biópsias ósseas (um abandonou o estudo na 44ª semana e as biópsias de 2 indivíduos foram de qualidade inadequada).

No início do estudo, os pacientes apresentavam as características típicas de uma população adulta com HLX, que incluíam: arqueamento dos membros inferiores, superiores ou ambos; evidência radiográfica de fratura cicatrizada (43% do grupo); pseudofraturas ativas (29%); osteoartrite (57%); doença dentária (93%); e cirurgia ortopédica prévia (79%). Antes de completar 18 anos, a maioria desses indivíduos recebeu terapia convencional (fosfato e vitamina D oral), durante cerca de 13 a 15 anos.

* Osteóide: porção orgânica de matriz não mineralizada do tecido ósseo durante o processo de ossificação

† Glorieux FH, Travers R, Taylor A, *et al.* Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. *Bone*. 2000;26(2):103–9

‡ A taxa de aposição óssea é uma medida que descreve a velocidade com que o osso é mineralizado.

Tabela 19 Insogna (2019): Características demográficas dos pacientes na linha de base

Parâmetro	Valor
Idade em anos, média $\pm$ DP	40,1 $\pm$ 8,7
Sexo feminino, n (%)	8 (57,1)
Raça primária, n (%)	
Asiático	4 (28,6)
Negro ou afro-americano	1 (7,1)
Branco	9 (64,3)
Peso em kg, média $\pm$ DP	70,3 $\pm$ 22,0
Altura em cm, média $\pm$ DP	150,4 $\pm$ 9,0
Índice de Massa Corporal em kg/m ² , média $\pm$ DP	30,8 $\pm$ 8,5
Fósforo sérico em mg/dL, média $\pm$ DP	2,2 $\pm$ 0,4
TmP/TFG em mg/dL, média $\pm$ DP	1,9 $\pm$ 0,3
Calcitriol sérico (mg/dL), média $\pm$ DP*	37 $\pm$ 12

Obs.: * = o valor refere-se a apenas 12 pacientes. DP = Desvio-Padrão; TmP/TFG = reabsorção máxima tubular renal de fósforo / taxa de filtração glomerular.

Variações dos desfechos histomorfométricos

Após 48 semanas de tratamento, foi observada a cicatrização da osteomalácia em 10/14 pacientes, como demonstrado pela diminuição da relação OV/BV*, indo de uma média de 26% (DP $\pm$ 12,4) para 11% ($\pm$ 6,5). O valor de O.Th (espessura dos osteóides) declinou de uma média de 17 μ m ($\pm$ 4,1) para 12 μ m ($\pm$ 3,1). O MLt (tempo de latência para a mineralização) foi reduzido em 6 pacientes, de uma média de 594 ($\pm$ 675) dias para 156 ($\pm$ 77) dias, representando -74%. Outras variações são apresentadas na Tabela 20.

De um total de quatro pseudofraturas ativas identificadas no início do estudo em quatro indivíduos, duas cicatrizaram completamente e duas cicatrizaram parcialmente na semana 12; na semana 48, três das quatro pseudofraturas ativas haviam cicatrizado e a pseudofratura restante não foi avaliada devido à falta de uma radiografia.

Tabela 20 Insogna (2019): Variações em parâmetros histomorfométricos

Parâmetros	n	Média ($\pm$ DP); mediana (min - máx.)
Volume ósseo/tecido ósseo		
Linha de base	9	31,1 ($\pm$ 7,4); 30,1 (21,0 – 44,4)
Semana 48	11	38,6 ($\pm$ 12,8); 36,4 (23,3 – 73,7)
Largura cortical (μ m)		
Linha de base	10	1.057 ($\pm$ 294); 996 (515 – 1.530)
Semana 48	10	1.150 ($\pm$ 457); 1.327 (468 – 1.676)
Espessura trabecular (μ m)		
Linha de base	10	151 ($\pm$ 53); 144 (94 – 267)
Semana 48	11	166 ($\pm$ 59); 195 (91 – 245)
Superfície mineralizante / superfície óssea (%)		
Linha de base	11	6,0 ($\pm$ 4,8); 3,3 (1,0 – 12,9)
Semana 48	10	7,0 ($\pm$ 3,7); 5,8 (2,2 – 13,6)

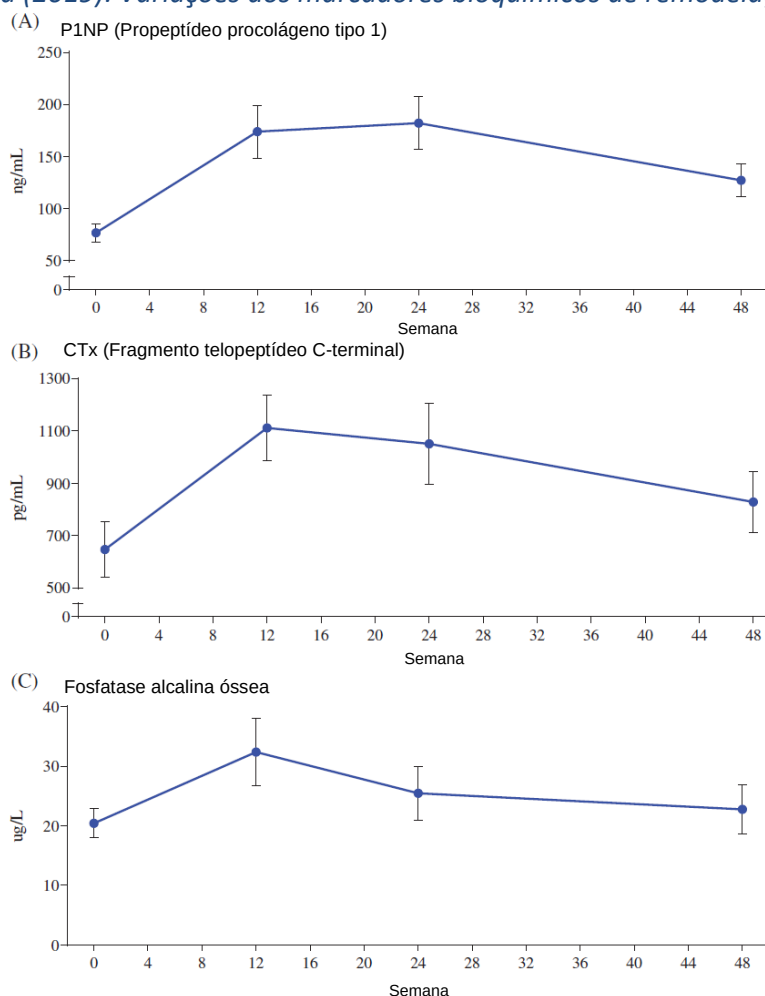
* Valores elevados da relação OV/BV sugerem aumento na atividade de mineralização óssea, numa tentativa de compensar a mineralização inadequada que ocorre na osteomalácia ou, em condições fisiológicas, após fraturas e em estágios de crescimento ósseo ativo. Os baixos valores estão associados a redução dessa atividade, como pode ocorrer na osteoporose e quando há fatores que suprimem a formação óssea (p.ex., uso de corticosteroides).

Superfície mineralizante / superfície osteóide (%)		
<i>Linha de base</i>	11	6,5 ($\pm 5,1$); 3,7 (1,1 – 13,8)
<i>Semana 48</i>	10	10,8 ($\pm 6,1$); 8,1 (4,0 – 20,3)
Taxa de aposição de mineralização ($\mu\text{m}/\text{dia}$)		
<i>Linha de base</i>	11	0,58 ($\pm 0,45$); 0,43 (0,3 – 1,8)
<i>Semana 48</i>	11	0,62 ($\pm 0,19$); 0,60 (0,3 – 1,0)
Superfície dos osteoclastos* / superfície óssea (%)		
<i>Linha de base</i>	8	0,4 ($\pm 0,3$); 0,3 (0,1 – 1,0)
<i>Semana 48</i>	11	0,5 ($\pm 0,4$); 0,4 (0,1 – 1,2)
Número de osteoclastos / perímetro ósseo (1/mm)		
<i>Linha de base</i>	8	0,1 ($\pm 0,1$); 0,1 (0,0 – 0,3)
<i>Semana 48</i>	11	0,2 ($\pm 0,1$); 0,2 (0,0 – 0,4)

Variação dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea

Os níveis séricos dos marcadores de remodelação óssea mostraram aumento até a semana 48 (Figura 21). O P1NP, medido como a média dos MQ, apresentou um aumento de 77% (valores absolutos entre a linha de base e a semana 48 = +52,5 ng/mL, EP $\pm 11,6$; $p < 0,0001$), enquanto o CTx aumentou 36% (+175,1 pg/mL $\pm 44,0$; $p < 0,0001$) e a fosfatase alcalina óssea aumentou 24% (+4,5 $\pm 4,0$ $\mu\text{g/L}$; $p = 0,26$), não significativo.

Figura 21 Insogna (2019): Variações dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea



* Osteoclasto: tipo de célula que remove o tecido ósseo, eliminando a sua matriz mineralizada e quebrando o osso orgânico. Este processo é conhecido como reabsorção óssea.

Efeitos do tratamento sobre os PROs – Desfechos Relatados pelos Pacientes

Em relação aos desfechos reportados pelos pacientes (PROs – *Patient Reported Outcomes*), todos os três subescores do *Brief Pain Inventory* diminuíram significativamente na semana 48 em relação à linha de base com burosumabe. O escore de pior dor nos últimos sete dias variou da média dos MQ de $-1,9$ (EP $\pm 0,7$; IC 95% $-3,2$ a $-0,6$; $p = 0,005$). A variação do escore de gravidade da dor diminuiu na média dos MQ em $-1,8$ (EP $\pm 0,6$; IC95% $-2,8$ a $-0,7$; $p = 0,001$). A variação do escore de interferência da dor foi de $-1,5$ (EP $\pm 0,5$; IC 95%, $-2,5$ a $-0,4$; $p = 0,0060$).

O tratamento com burosumabe também foi associado a reduções nos escores do BFI, indicando melhora, com uma alteração da média dos MQ de $-1,6$ (EP $\pm 0,7$; IC95% $-2,8$ a $-0,3$; $p = 0,02$). Por último, em relação ao escore global de fadiga, calculado a partir da média dos nove itens da avaliação, variou na média dos MQ em $-1,2$ (EP $\pm 0,6$; IC95% $-2,3$ a $-0,1$; $p = 0,0359$).

Dados de Segurança

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 (Tabela 21).

Tabela 21 Insogna (2019b): Eventos adversos

Categoria	Incidência para todos os indivíduos (n=14) (%)
Eventos adversos relacionados ao tratamento	14 (100,0)
Eventos adversos graves	2 (14,3)
Eventos adversos graves levando à descontinuação	0
Eventos adversos de interesse	
Reação cutânea	3 (21,4)
Dor abdominal	2 (14,3)
Astenia	2 (14,3)
Dor no local da injeção	2 (14,3)

Conclusão

Ao normalizar a homeostase do fósforo, 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.

5.3.5. Weber TJ *et al.* (2023) – *J Clin Endocrin Metab*

*Long-term Burosumab Administration Is Safe and Effective in Adults With X-linked Hypophosphatemia*³⁴

Objetivo

Os autores desta publicação relatam os resultados de um estudo de extensão aberto que envolveu adultos com HLX que participaram anteriormente de estudos prévios de Fase 2 (KRN23-INT-001 e KRN23-INT-002), buscando coletar informações adicionais sobre segurança, imunogenicidade e resposta clínica ao tratamento de longo prazo com burosumabe, fornecendo dados de até 15,3 meses (~61 semanas). Este estudo foi registrado no site clinicaltrials.gov sob o número NCT02312687.

Metodologia e População

Este estudo, que recebeu a denominação UX023-CL203, foi um ensaio clínico de Fase 2b, aberto, de braço único e de extensão de longo prazo, envolvendo indivíduos adultos com HLX que participaram dos estudos KRN23-INT-001 ou KRN23-INT-002, tendo sido iniciado em 5 de janeiro de 2015 e concluído em 30 de novembro de 2018.

Foram considerados elegíveis a este estudo os indivíduos adultos ≥ 18 anos de idade com diagnóstico de HLX (confirmado pela identificação de uma variante PHEX no participante ou em um membro direto da família, ou ainda um nível sérico de FGF23 ≥ 30 pg/mL) que receberam pelo menos 2 doses de burosumabe nos estudos KRN23-INT-001 ou KRN23-INT-002. Os pacientes deveriam apresentar uma TFG (taxa de filtração glomerular) ≥ 60 mL/minuto na triagem, um nível de cálcio sérico $< 10,8$ mg/dL, uma TmP/TFG $< 2,0$ mg/dL. Os critérios de exclusão compreenderam a ocorrência prévia de um EA grave em qualquer um dos estudos anteriores, e ainda a identificação de hipercalcemia ou nefrocalcinose grave.

Antes da triagem para este estudo, os participantes deveriam estar sem utilizar burosumabe há pelo menos 21 meses e os que utilizavam fosfato e vitamina D há pelo menos 21 dias. A duração planejada do tratamento foi de até 184 semanas (+5 dias).

O desfecho primário de segurança planejado para este estudo foi a ocorrência de EAs relacionados ao tratamento, incluindo a nefrocalcinose (avaliada por exames de ultrassom) e eletrocardiogramas, aplicados na linha de base e a cada 6 meses.

Os desfechos primários de eficácia incluíram a determinação das porcentagens de indivíduos atingindo níveis séricos normais de fosfato, calcitriol, PTH, cálcio, P1NP, CTx, fosfatase alcalina óssea e a taxa TmP/TFG. Também foi pesquisada a presença de anticorpos anti-burosumabe.

Os desfechos secundários de eficácia compreenderam os PROs para avaliação da dor, função física, saúde física e mental, mobilidade e fraturas. Foram utilizados os instrumentos WOMAC, BPI-SF e o SF-36 v2 (*Short Form Survey*).

Resultados

Foram incluídos 20 pacientes adultos portadores confirmados de HLX neste ensaio. As suas características demográficas e clínicas são apresentadas pela Tabela 22.

Tabela 22 Weber (2023): Características da população na linha de base

Parâmetro	n = 20
Idade em anos, média (DP)	49,8 (12,9)
Sexo feminino, n (%)	14 (70%)
Raça, n (%)	
Branco	19 (95%)
Negro ou afro-americano	1 (5%)
Etnia, n (%)	
Não hispânico ou latino	19 (95%)
Hispânico ou Latino	1 (5%)
Estatura em cm, média (DP)	147,8 (10,6)
Peso em kg, média (DP)	78,9 (22,7)

Parâmetros laboratoriais, média (EP)	
Fósforo sérico em mg/dL	1,9 (0,1)
Cálcio sérico em mg/dL	9,1 (0,1)
Calcitriol sérico em pg/mL	32 (3)
PTH sérico em pg/mL	111 (10)
TmP/TFG em mg/dL	1,6 (0,1)

Obs.: DP = Desvio-Padrão; EP = Erro-Padrão, PTH = paratormônio; TmP/TFG = Taxa Máxima Tubular Renal de Reabsorção de Fósforo / Taxa Máxima de Filtração Glomerular

Essa população de pacientes apresentava um histórico médico compatível com a HLX e frequentes alterações morfológicas, conforme pode ser observado na Tabela 23.

Tabela 23 Weber (2023): Histórico médico relacionado à HLX nos pacientes incluídos

Parâmetro	n = 20
Tempo desde o diagnóstico de HLX em anos, média (DP)	40,7 (16,2)
Tempo desde os primeiros sintomas de HLX em anos, média (DP)	47,9 (13,5)
Alterações observadas ao diagnóstico, n (%)	
Baixa estatura	19 (95%)
Curvatura nas extremidades dos membros inferiores	19 (95%)
Marcha anormal	17 (85%)
Abscessos dentários	17 (85%)
Depósitos de cálcio no osso	17 (85%)
Osteoartrose	15 (75%)
Cáries excessivas	14 (70%)
Curvatura na parte superior das pernas	14 (70%)
Entesopatia	12 (60%)
Punhos alargados	8 (40%)
Pedras nos rins	7 (35%)
Pés tortos	7 (35%)
Perda auditiva	7 (35%)
Joelhos valgos	5 (25%)
Arqueamento dos antebraços	5 (25%)
Nefrocalcinose	4 (20%)
Função renal prejudicada	4 (20%)
Deambulação tardia (primeira caminhada ≥ 15 meses)	4 (20%)
Anormalidades da caixa torácica	2 (10%)

Craniossinostose*	2 (10%)
Malformação de Chiari†	2 (10%)
Outros	1 (5%)
Sintomas de HLX identificadas no último ano, n (%)	
Rigidez articular/amplitude de movimento limitada	20 (100%)
Dores musculares	16 (80%)
Fraqueza muscular	14 (70%)
Formigamento nos braços/pernas	12 (60%)
Tinido (zumbido nos ouvidos)	9 (45%)
Outros	5 (25%)

Desfechos primários de segurança no uso de burosumabe

O perfil de segurança do burosumabe foi semelhante ao observado nos estudos anteriores em adultos com HLX, não surgindo novos achados de EAs neste estudo de longo prazo.

Os pesquisadores contabilizaram 51 EAs associados ao uso do burosumabe, que ocorram em 12/14 (60%) dos pacientes, conforme pode ser observado na Tabela 24.

Tabela 24 Weber (2022): Eventos adversos associados ao uso do burosumabe

Eventos Adversos associados ao tratamento, n (%)	n = 20
Total	12 (60)
Reação no local da injeção	4 (20)
Eritema no local da injeção	3 (15)
Dor no local da injeção	1 (5)
Aumento da amilase	2 (10)
Artralgia	2 (10)
Nefrolitíase	2 (10)
Síndrome das pernas inquietas	2 (10)

Um total de 12 EAs graves foram relatados, ocorrendo com 9 (45%) pacientes; destes, 11 foram consideradas pelos pesquisadores como não relacionados ou provavelmente não relacionados ao burosumabe. Um caso grave de angioedema, com risco de vida, foi considerado pelo investigador como possivelmente relacionado ao tratamento com burosumabe.

Um participante teve uma única dosagem de fósforo sérico acima do LSN (4,9 mg/dL), que normalizou após uma redução da dose de burosumabe.

* A craniossinostose (ou sinostose craniana) é uma condição em que ocorre a fusão prematura de uma ou mais suturas cranianas durante a primeira infância

† A Malformação (síndrome) de Chiari é uma condição médica na qual o cerebelo penetra no canal espinhal, podendo causar compressão na medula espinhal e bloquear o fluxo normal do líquido cefalorraquidiano

Cinco pacientes apresentaram mineralização ectópica. Em dois, observou-se nefrolitíase leve (Grau 1), considerada pelos investigadores como possivelmente relacionada ao burosumabe; um desses indivíduos tinha história prévia de nefrolitíase. Em ambos os indivíduos, a nefrocalcinose não se apresentou em nenhuma avaliação. Os outros 3 casos de mineralização ectópica (nefrolitíase, nefrocalcinose e calcificação pancreática) foram considerados como não associados ao tratamento.

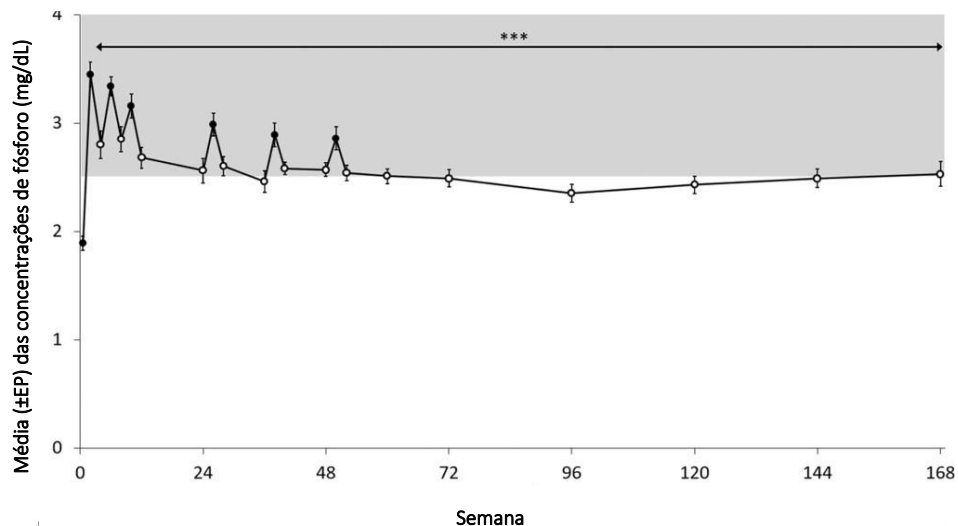
Não ocorreram óbitos durante o estudo e nenhum EA causou abandono do tratamento.

Em 4 pacientes foi identificada a ocorrência de anticorpos anti-burosumabe, dois dos quais na linha de base (lembrando que os pacientes eram egressos de outros estudos com este fármaco). Em todos os casos, a titulação mostrou-se baixa ($\leq 1:4$) e em nenhum caso era constituído por anticorpos neutralizantes. Os pesquisadores afirmam que estas ocorrências não afetaram os efeitos do tratamento.

Resultados observados para os parâmetros bioquímicos

A média das concentrações séricas ($\pm$ EP) de fósforo no início do estudo eram de 1,9 ($\pm 0,1$) mg/dL, enquanto os níveis normais são de 2,5 a 4,5 mg/dL. Logo após a primeira dose de burosumabe, esses níveis atingiram a normalidade e nas avaliações subsequentes (semanas 24, 48, 72, 96, 120, 144 e 168 e consulta final), mesmo apresentando alguma redução, não retornaram aos níveis observados na linha de base; em todos os momentos esses resultados mostraram significância estatística ($p < 0,0001$) (Figura 22). Ao longo dos vários momentos de avaliação, os níveis mínimos de fósforo estavam dentro da faixa normal em 45% a 74% dos indivíduos. Os valores de fósforo medidos no ponto médio do intervalo posológico (2 semanas após uma dose, o tempo de pico do efeito), estavam dentro do intervalo normal na maioria dos sujeitos (85-100%).

Figura 22 Weber (2023): Médias das concentrações séricas de fósforo ao longo do ensaio



Obs.: *** = $p < 0,0001$ em relação à concentração na linha de base. O sombreado cinza representa os limites da normalidade

Durante o tratamento com burosumabe, outro parâmetro bioquímico que apresentou modificações dignas de nota foi o PTH, cuja média das concentrações estava elevada na linha de base (111 (± 10) pg/mL; o normal vai de 14 a 72 pg/mL) e foi se reduzindo gradualmente ao longo do ensaio, completando a semana 168 com um valor de 74 (± 11) pg/mL.

O tratamento com burosumabe melhorou a reabsorção renal de fósforo, evidenciado por um aumento

na TmP/TFG, que resultou em um aumento nos níveis séricos de fósforo para atingir a faixa normal na maioria dos indivíduos. A terapia com burosumabe também levou a aumentos nos níveis séricos de calcitriol.

Biomarcadores de remodelação óssea

Os biomarcadores de remodelação óssea demonstraram aumentos iniciais em 20 a 24 semanas de terapia e depois declinaram para atingir os níveis de normalidade. A média das concentrações séricas de P1NP era normal no início do estudo, aumentando com o tratamento até um valor máximo na semana 24 e posteriormente se reduzindo, porém sempre significativamente acima da linha de base. Da mesma forma, o nível sérico médio de CTx foi significativamente superior ao valor basal na semana 24 do tratamento com burosumabe, mas diminuiu rapidamente ao nível basal, diferindo significativamente apenas na semana 24. Os níveis totais de fosfatase alcalina óssea aumentaram inicialmente, atingindo o pico nas semanas 20 a 24, e depois diminuíram com reduções significativas, normalizando na semana 72 e mantendo-se dentro da faixa normal durante o restante do estudo.

PROs – Desfechos Relatados pelos Pacientes

As avaliações de dor, rigidez e capacidade funcional relatadas pelos pacientes mostraram prejuízo na linha de base, mas geralmente melhoraram com a aplicação do burosumabe (Figura 23).

Os escores de interferência da dor, média da dor e pior dor pelo BPI-SF diminuíram (melhoraram) em relação à linha de base após o início do tratamento com burosumabe, atingindo significância na Semana 24 como avaliação, onde permaneceram durante todo o estudo (Figura 23 A).

A análise adicional de subgrupos comparou os pacientes com escore de pior dor nos últimos sete dias >6 pelo BPI-SF versus aqueles com escore ≤6 na linha de base. Nove pacientes (45%) apresentaram escores >6 (dor grave), enquanto 11 (55%) apresentaram escores ≤6 (dor leve a moderada). As reduções em relação à linha de base foram maiores no subgrupo com dor grave em comparação com o subgrupo com dor leve a moderada. Em ambos os subgrupos e em todos os momentos de avaliação do tratamento, foi relatada uma redução ≥30% no escore de pior dor nos últimos sete dias, incluindo 7 pacientes (78%) com escores >6 e 9 pacientes (82%) com escores ≤6 no início do estudo.

Os escores médios do WOMAC melhoraram em relação à linha de base após o início do burosumabe nos domínios Dor, Rigidez e Função Física. As melhoras foram geralmente mantidas até a Semana 72 (Figura 23 B).

O questionário de saúde SF-35 v2 foi utilizado para avaliar os impactos físicos e mentais da terapia com burosumabe em pacientes com HLX (Figura 23 C). A média do escore do Componente Físico mostrou um aumento significativo (melhora) em relação à linha de base na Semana 24, que persistiu durante o restante do estudo. A média do escore do Componente Mental manteve-se estável desde o início durante todo o estudo.

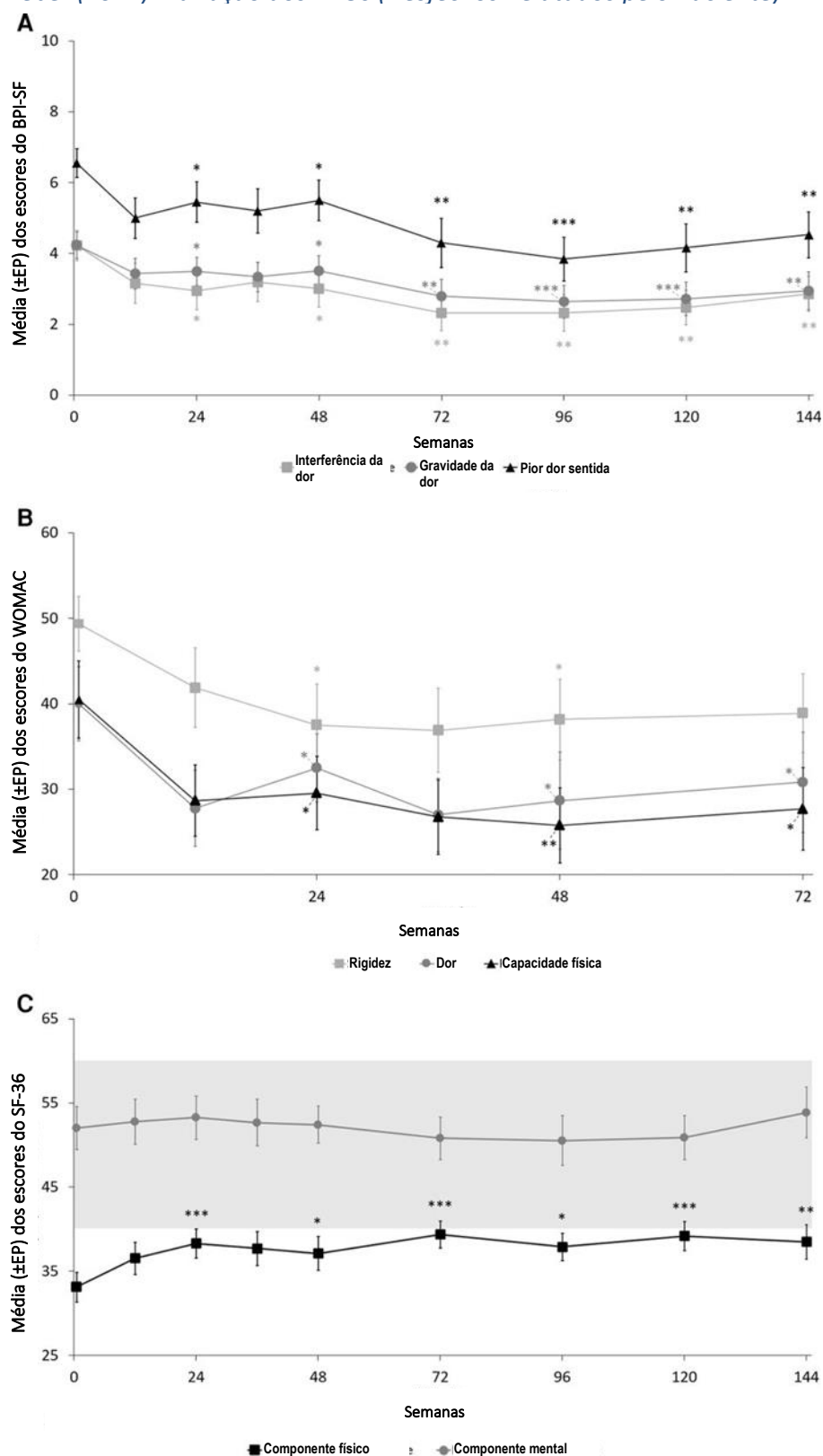
Mobilidade

Distúrbios da marcha e mobilidade prejudicada são comuns em adultos com HLX. Os desfechos exploratórios de eficácia para mobilidade foram avaliados por meio do TC6M e do teste *Timed Up and Go* (TUG)*. Os indivíduos demonstraram comprometimento substancial no início do estudo, com média (±EP) de 322,4 (31,4) metros percorridos (faixa normal 400-700 m). Com o tratamento, os indivíduos obtiveram aumentos significativos e sustentados da distância percorrida durante o TC6M, atingindo uma média de 366,0 (±26,1) metros na semana 72 (p=0,01).

Da mesma forma, os pacientes apresentavam pontuação média (±EP) do TUG prejudicada no início do estudo, com 12,8 (±1,3) segundos (faixa normal 8,6-9,9 segundos). Ao longo do tratamento, os tempos do teste TUG melhoraram constantemente em relação ao valor basal, atingindo a faixa normal com uma média de 9,9 (±0,8) segundos na semana 72 (p<0,0001).

* O teste *Timed Up and Go* (TUG) é um teste simples e amplamente utilizado para avaliar a mobilidade funcional, equilíbrio e risco de quedas em idosos e em pessoas com condições neurológicas ou musculoesqueléticas. Ele envolve cronometrar o tempo que uma pessoa leva para levantar de uma cadeira, andar três metros, virar, retornar à cadeira e sentar-se novamente.

Figura 23 Weber (2022): Variação dos PROs (Desfechos Relatados pelo Paciente)



Obs.: BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; SF-36 = 36-items Short Form Survey; WOMAC = Western Ontario e McMaster Universities. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,001$; *** = $p < 0,0001$

Conclusão

Os resultados deste estudo são consistentes com achados anteriores para tratamentos de curto prazo em adultos, assim como os de longo prazo do tratamento com burosumabe em crianças com HLX. A eficácia do burosumabe foi mantida durante uma média de mais de 3 anos em doentes adultos com HLX, sem evidência de que tenha ocorrido um prejuízo para a resposta após a reintrodução do medicamento depois de um hiato na terapêutica. Este estudo apoia ainda mais o perfil de segurança favorável existente para o burosumabe e fornece evidências de que esta terapia com burosumabe pode servir como uma opção de tratamento segura e eficaz a longo prazo para pacientes adultos sintomáticos com HLX.

5.3.6. Kamenicky P *et al.* (2023) – RMD Open

Benefit of burosumab in adults with X-linked hypophosphataemia (HLX) is maintained with long-term treatment. ³⁵

Objetivo

O objetivo descrito pelos autores deste estudo foi relatar o impacto da continuidade do tratamento com burosumabe sobre testes laboratoriais clínicos de eficácia, PROs e deambulação em adultos com HLX que haviam sido submetidos a ensaios clínicos anteriores.

Metodologia e população

Este estudo foi uma compilação de resultados dos ensaios clínicos de Fase 3 publicados por Insogna *et al.* (2018) ⁸⁶ e Portale *et al.* (2019) ⁷⁷, agora aplicado a 31 participantes europeus que, tendo recebido burosumabe durante 96 semanas nos estudos anteriores, foram convidados a participar de um estudo de extensão aberto para que pudessem continuar o tratamento até 2021 ou quando o burosumabe se tornasse comercialmente disponível. Alguns participantes receberam tratamento compassivo com burosumabe durante o período entre os dois estudos, enquanto outros não. O efeito da interrupção do tratamento associado nesse subgrupo de pacientes também é explorado.

O *endpoint* primário avaliado neste estudo foi a manutenção da concentração sérica de fósforo dentro da faixa normal. Os *endpoints* secundários foram avaliar os efeitos do tratamento contínuo com burosumabe em testes laboratoriais clínicos adicionais de eficácia, desfechos relatados pelo paciente (PROs) e deambulação.

No início do estudo de Fase 3, os 31 participantes incluídos nesta análise tinham uma idade média de 40,1 anos (variação de 18,5 a 59,9) e 68% eram mulheres. 65% dos participantes haviam sido submetidos a cirurgia ortopédica e 65% tinham histórico de osteoartrite. Todos os participantes apresentaram evidência radiográfica de entesopatia. Mais da metade dos participantes (55%) tinha evidência de nefrocalcinose. A maioria (81%) dos participantes estava usando analgésicos e 26% faziam uso de opioides.

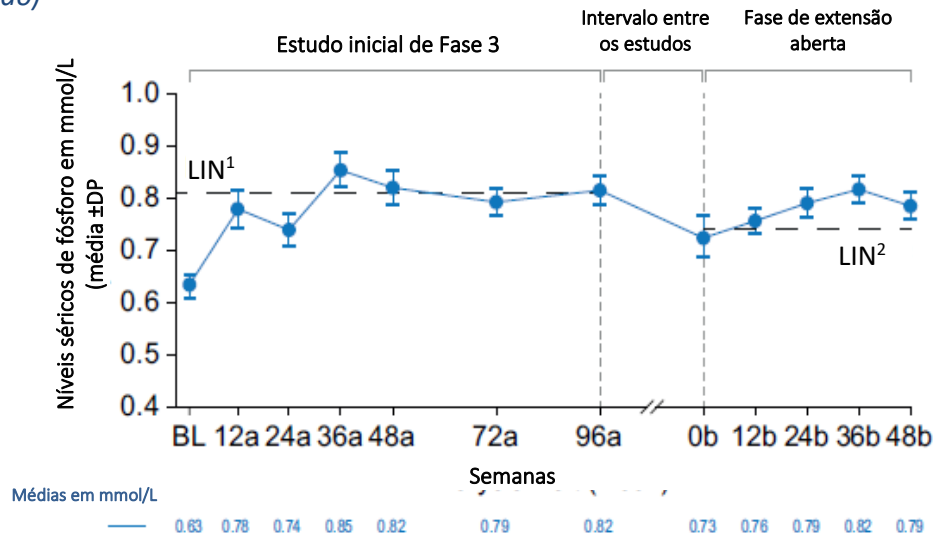
No início do estudo aberto de extensão, as doses de burosumabe variaram de 0,9 a 1,5 mg/kg (média 1,0, DP $\pm$ 0,11 mg/kg), em regime Q4W. A dose permaneceu constante durante toda a fase de extensão para 20 participantes; sete participantes tiveram pequenos ajustes de dose ($\leq$ 0,1 mg/kg) e quatro tiveram ajustes um pouco maiores (0,2 a 0,5 mg/kg).

Resultados

Durante o estudo de Fase 3 e a sua extensão, o tratamento com burosumabe foi associado com melhoras nos níveis de fósforo sérico, calcitriol e reabsorção de fósforo (TmP/TFG). Na fase 3 basal, a concentração

média (DP) de fósforo sérico em jejum estava abaixo do LLN ($0,6 \pm 0,02$ mmol/L [$1,86 \pm 0,06$ mg/dL*]), observando-se melhora a partir da 12ª semana e normalização na 36ª semana ($0,9 \pm 0,03$ mmol/L [$2,79 \pm 0,09$ mg/dL]). A normalização dos níveis de fósforo sérico foi mantida durante todo o estudo de extensão (Figura 24).

Figura 24 Kamenicky (2023): Concentrações séricas de fósforo (no final do período de cada aplicação)



Obs.: As diferenças entre os valores do LIN (Limite Inferior da Normalidade) para as duas fases deste estudo são devidas ao uso de diferentes laboratórios para a mensuração: na 1ª fase o valor do LIN era 0,81 mmol/L [$2,5$ mg/dL], enquanto na 2ª fase o valor do LIN era 0,74 mmol/L [$2,3$ mg/dL]. BL = linha de base; as letras “a” e “b” associadas às semanas referem-se às fases do estudo.

Sobre os resultados do TmP/TFG, os valores na linha de base estavam abaixo do normal ($0,6 \pm 0,15$ mmol/L [$1,86 \pm 0,47$ mg/dL]) e o tratamento com burosumabe aumentou as médias a partir da semana 12 ($0,7 \pm 0,26$ mmol/L [$2,17 \pm 0,81$ mg/dL]), mas esses níveis não atingiram o LIN em nenhum momento do estudo.

Em relação aos níveis séricos de calcitriol, os níveis séricos estavam dentro do normal na linha de base ($80,0 \pm 29,8$ pmol/L) e foram elevados até a 48ª semana ($99,4 \pm 30,4$ pmol/L), mantendo-se nestes níveis até o final do período de extensão.

Em relação aos PROs (Figura 25), o uso de burosumabe foi associado a melhoras sustentadas ao longo de todas as fases dos estudos, todos comparados aos valores observados na linha de base:

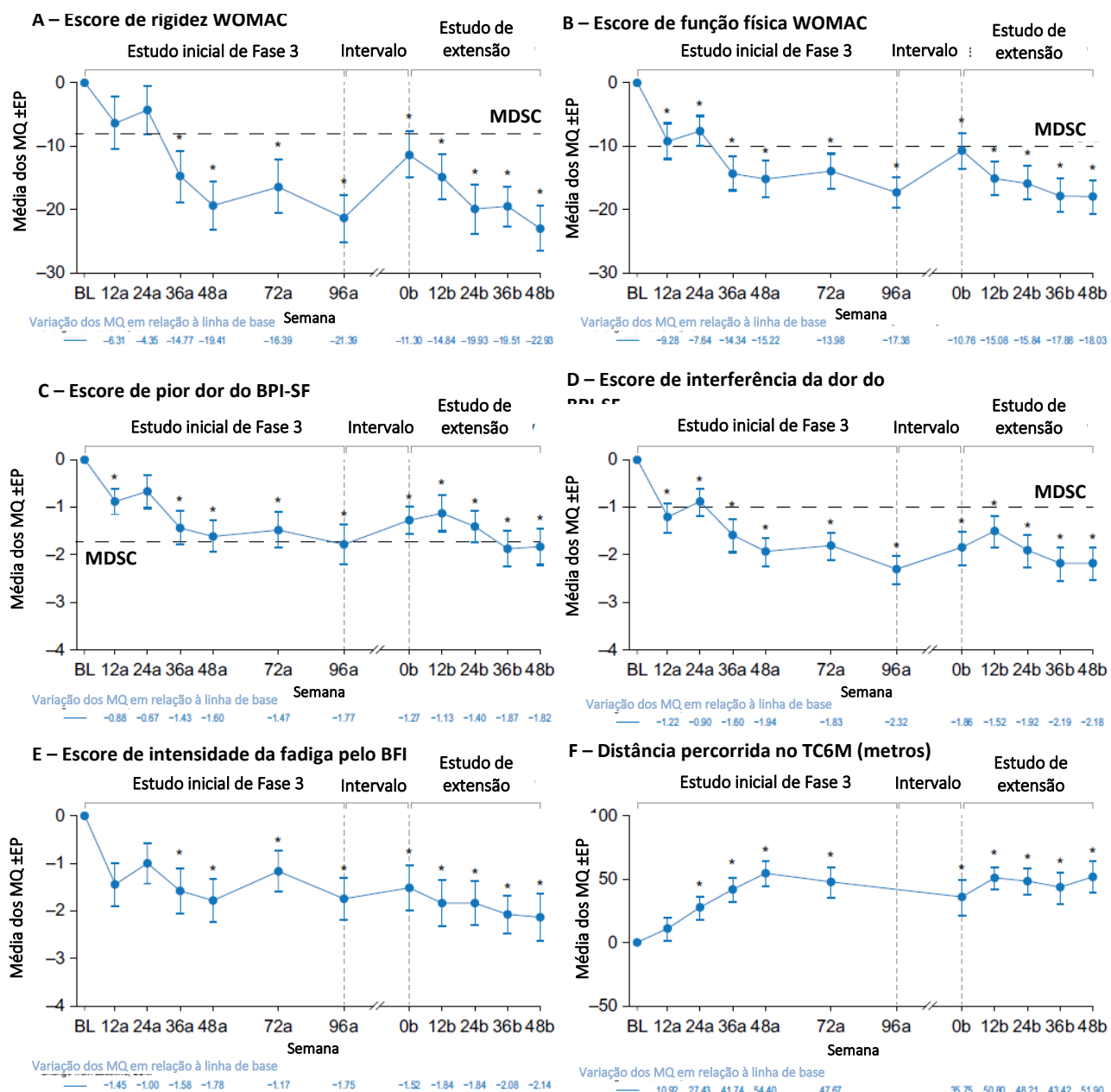
- Rigidez pelo WOMAC (Figura 25 A): redução estatisticamente significativa a partir da semana 36-a em diante (média dos MQ $\pm$ EP = $-14,8 \pm 4,04$; $p < 0,001$) e clinicamente significativa (MDSC[†] ≥ 8 pontos⁸⁹) da semana 36-a em diante.
- Função física do WOMAC (Figura 25 B): redução estatisticamente significativa a partir da semana 12-a ($-9,3 \pm 2,79$, $p < 0,001$) e clinicamente significativa (MDSC ≥ 10 pontos⁸⁹) a partir da semana 24-a.
- Média da dor BPI-SF (Figura 25 C): os escores mostraram redução estatisticamente significativa a partir da semana 12-a ($-0,9 \pm 0,28$; $p = 0,002$) e clinicamente significativa (MDSC $\geq 1,72$ pontos⁸⁹) na semana 96-a e nas semanas 36-b e 48-b.

* Uma vez que os autores usaram a unidade mmol/L, foi feita a conversão para mg/dL a fim de homogeneizar a notação em todo este PTC. O fator de conversão mmol/L $\rightarrow$ mg/dL é 3,1.

† MDSC = menor diferença com significado clínico. As letras adiante das semanas representam o primeiro estudo de Fase 3 (letra a) e a fase do estudo de extensão aberto (letra b).

- Interferência da dor pelo BPI-SF (Figura 25 D): redução estatisticamente significativa a partir da semana 12-a ($-1,2 \pm 0,31$, $p < 0,001$) e clinicamente significativa (MDSC $\geq 1,00$ ponto⁸⁹) em todos os momentos do estudo, exceto na semana 24-a.). O número de pacientes que usavam analgésicos diminuiu de 25 (81%) no início da Fase 3 para 15 (48%) no final da extensão aberta. O número de usuários de opioides diminuiu de 8 (26%) para 4 participantes (13%) no mesmo período
- Gravidade da Fadiga pelo BFI (Figura 25 E): os escores apresentaram reduções estatisticamente significativas ($-1,5 \pm 0,45$; $p = 0,001$) em todos os tempos de avaliação de ambos os estudos.

Figura 25 Kamenicky (2023): Efeitos do burosumabe sobre os PROs



Obs.: BFI = *Brief Fatigue Inventory*; BL = linha de base; BPI-SF = *Brief Pain Inventory – Short Form*; MDSC = menor diferença com significado clínico; PROs = *Patient-Reported Outcomes* (Desfechos Relatados pelos Pacientes); TC6M = Teste de Caminhada de 6 Minutos; WOMAC = *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*; as letras “a” e “b” associadas às semanas referem-se às fases do estudo.

Além desses dados relativos a PROs, também foi observado um ganho significativo no indicador TC6M

(Figura 25 F). A média da distância percorrida pelos pacientes aumentou de 360 metros (variando entre 197 e 569 metros) na linha de base para 443 metros (341 a 574) no final da extensão aberta. A alteração em relação à linha de base foi significativa desde a semana 24-*a* até ao final do estudo. Seis participantes (19%) precisaram usar um dispositivo auxiliar para caminhar na linha de base da fase 3, número este que foi reduzido para três (10%) na semana 72-*a* e apenas um participante a partir da semana 12-*b*.

Conclusão

De acordo com os autores desta publicação, os dados que apoiam a conclusão de que o burosumabe é um tratamento seguro em longo prazo para adultos com HLX, com pacientes que fizeram seu uso por uma média superior a 3 anos. Os resultados aqui relatados fornecem evidências de segurança adicionais, sem EAs de grau 4 ou 5 e nenhum EA grave associado ao tratamento. O efeito do tratamento com burosumab no restabelecimento das concentrações séricas de fosfato dentro do intervalo normal foi mantido com a continuação do tratamento para além das 96 semanas, assim como foram sustentados os outros benefícios observados em testes laboratoriais clínicos, PROs e medidas funcionais. A análise exploratória indica que estes benefícios são perdidos com interrupções do tratamento, mas se recuperam ao longo do tempo após o restabelecimento do tratamento. Portanto, o uso continuado do burosumabe parece necessário para sustentar os benefícios clínicos e biológicos do tratamento.

5.4. Análise da qualidade das evidências

Para o cumprimento das diretrizes emanadas pela CONITEC em relação à elaboração de PTCs, foi elaborada a Tabela 25, a seguir.

Cumprir citar que os ensaios clínicos envolvendo pacientes que sofre de doenças raras sempre leva a desafios metodológicos em relação a ensaios envolvendo doenças de maior prevalência. Para esta avaliação, procurou-se seguir estritamente as recomendações da metodologia GRADE.

Tabela 25: Graduação da qualidade metodológica dos estudos segundo o sistema GRADE

Referências	Randomização	Cegamento do sequenciamento	Cegamento dos participantes	Cegamento da avaliação dos resultados	Dados incompletos	Reporte seletivo de dados	Outros vieses
1. Insogna KL <i>et al.</i> 2018 ⁸⁶	?(método não descrito)	?(método não descrito)	?(método não descrito)	?(método não descrito)	BR	BR	
2. Portale AA <i>et al.</i> 2019 ⁷⁷	?(método não descrito)	?(método não descrito)	?(método não descrito)	?(método não descrito)	BR	BR	Este estudo foi uma extensão do ensaio de Insogna (2018)
3. Briot K <i>et al.</i> 2021 ⁵¹	?(método não descrito)	?(método não descrito)	?(método não descrito)	?(método não descrito)	BR	BR	Este estudo foi uma extensão dos ensaios de Insogna (2018) e Portale (2019)
4. Insogna KL <i>et al.</i> , 2019 ⁸⁷	AR	AR	AR	AR	BR	BR	
5. Weber TJ <i>et al.</i> , 2023 ³⁴	AR	AR	AR	AR	BR	BR	Este estudo foi uma extensão de dois ensaios de Fase I/II
6. Kamenicky P <i>et al.</i> , 2023 ³⁵							

Obs.: (BR) baixo risco de viés; (AR) alto risco de viés; (?) risco de viés desconhecido; (NA) não aplicável

6. Publicações complementares

Nos próximos itens serão apresentados estudos e consensos de alta qualidade científica que não foram incluídos na revisão sistemática, mas cujo conteúdo poderá contribuir sobremaneira à avaliação tanto da complexidade da HLX no Brasil quanto em relação aos efeitos do burosumabe. Eles serão adicionados usando da discricionariedade do autor deste PTC.

6.1. Artigos científicos extra-revisão

6.1.1. Vaisbich MH *et al.* (2024) – *Molec Genet Genomic Med*

*Real-world data of Brazilian adults with X-linked hypophosphatemia (HLX) treated with burosumab and comparison with other worldwide cohorts.*³⁶

Esta é uma publicação extremamente recente (janeiro de 2024), elaborada por um grupo de pesquisadores brasileiros de vários centros médicos universitários da maior relevância. Foi incluída usando da discricionariedade dos autores deste PTC devido à importância de apresentar dados de uma coorte brasileira.

Objetivo

Este foi um estudo descritivo de 19 indivíduos adultos (≥ 18 anos) brasileiros portadores de HLX que foram tratados com burosumabe. Os autores visaram relatar os dados clínicos, laboratoriais e genéticos dessa coorte, analisando os benefícios e a segurança desse tratamento. Também foi conduzida uma revisão da literatura científica relativa ao uso do burosumabe para efetuar algumas comparações entre os resultados publicados e aqueles obtidos por este estudo da coorte brasileira.

Metodologia e população

Os dados dos pacientes foram obtidos a partir dos prontuários médicos, coletando-se características clínicas e laboratoriais para avaliações desde o início do tratamento, assim como o perfil genético para investigar as variantes do gene PHEX, fazendo-se a correlação entre o genótipo e o fenótipo.

Os dados clínicos pesquisados incluíram: idade de início, idade no diagnóstico de raquitismo/osteomalácia, idade de início do burosumabe, história familiar e do paciente, e dados antropométricos. Verificou-se também a presença de nefrocalcinose, hiperparatireoidismo secundário/terciário, hipertensão arterial e outras comorbidades.

Para avaliar a gravidade e a carga da doença com base nos dados disponíveis, foi criado um escore de gravidade (Tabela 26), através do qual os pacientes foram classificados como quadro clínico leve a moderado (escore ≤ 5), moderado (escore >5 e ≤ 9) e grave (escore > 10). A somatória desses escores define a gravidade de cada paciente, podendo atingir um valor limite igual a 14.

Todos os pacientes foram submetidos a testes genéticos para a identificação de mutações e as variantes foram classificadas de acordo com o sistema ACMG* (*American College of Medical Genetics and Genomics*) nas seguintes categorias: patogênica, provavelmente patogênica, variante de significado desconhecido, provavelmente benigna e benigna.

Também foram coletados dados de parâmetros laboratoriais, englobando creatinina sérica, fósforo, cálcio, fosfatase alcalina, PTH e calcitriol; foram calculadas: TmP/TFG e relação cálcio/creatinina urinária.

* Richards S *et al.* ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424

Tabela 26 Vaisbich (2024): Escore clínico da gravidade da HLX para este estudo

Item avaliado e descritores	Escore	Item avaliado e descritores	Escore
Mobilidade		Número de cirurgias prévias em membros inferiores	
Deambulação normal	0	Nenhum	0
Marcha incomum	1	1–3	1
Uso de dispositivo de marcha (muletas)	2	4–6	2
Uso de cadeira de rodas	3	>6	3
Uso de medicamentos para alívio da dor		Número de fraturas prévias	
Nenhum	0	Nenhum	0
Esporadicamente	1	1–3	1
1 ou 2 vezes/semana	2	>3	2
Frequentemente (>2 vezes/semana)	3	Anormalidades dentárias	
		Não reportado	0
		Infecções dentárias esporádicas	1
		Tratamento esporádico do canal radicular e abscesso espontâneo	2
		>2 abscessos espontâneos, tratamentos de canal e perda dentária	3

Dados clínicos desse grupo de pacientes são apresentados pela Tabela 27 e pela Tabela 28.

O sistema de escores criado para este estudo, mesmo não sendo validado em diferentes populações, serviu para padronizar os dados clínicos dos pacientes e realizar, dentro dos tempos variáveis de acompanhamento, uma avaliação relativamente consistente dos casos, com cálculos de médias e desvios-padrão que ofereceram confiabilidade nos resultados.

Os pacientes avaliados apresentavam quadro clínico inicial moderado a grave, com escore >5 em 14/19 pacientes (73,7%), em proporções que se assemelham àquelas identificadas em publicações de outros pesquisadores; Skrinar *et al.* (2019), por exemplo, analisando 232 pacientes com HLX, relataram marcha prejudicada e baixa estatura em 86%, fraturas prévias em 44% e uso frequente de analgésicos em 67%⁶.

Nesta coorte, o tratamento com burosumabe foi iniciado com idade mediana de 30 anos (18–62), as medianas de dose administrada foram 60 mg (30–80) no início 60 mg (40–90) no final. Os pacientes receberam burosumabe por $16 \pm 8,4$ meses. Um paciente foi excluído precocemente devido à falta do medicamento. Dois pacientes apresentaram eritema no local da aplicação; um paciente queixou-se de náuseas após a primeira administração; um apresentou constipação transitória; e dois apresentaram complicações dentárias (um paciente perdeu o implante dentário e o outro teve um novo abscesso dentário com fístula e necessidade de tratamento endodôntico). Não foram observados efeitos colaterais graves e em nenhum paciente o tratamento foi interrompido por causa de EAs.

Tabela 27 Vaisbich (2024): Dados clínicos dos pacientes com HLX incluídos no estudo – 1ª parte

Pac. nº	Sexo	Idade ao diagnóstico	História familiar	Tratamento convencional	Tempo de tratamento*	Sintomas relevantes (de acordo com o relato do paciente)	Medicamentos usados
1	F	4	Não	Sim	7	Dor óssea incapacitante; osteoartrite (joelho esquerdo); marcha prejudicada	Uso frequente de anti-inflamatórios e analgésicos
2	F	4	Não	Sim	4	Dor e deformidades nos membros inferiores	Analgésicos esporadicamente
3	F	2	Não	Sim	3,5	Dor e deformidades nos membros inferiores	Analgésicos esporadicamente
4	M	4	Sim	Sim	4	Dor e deformidades nos membros inferiores; restrições de mobilidade; marcha prejudicada	Analgésicos esporadicamente
5	F	20	Não	Sim	35	Dor e deformidades nos membros inferiores; marcha prejudicada	Analgésicos e anti-inflamatórios 1 ou 2 vezes/semana
6	F	34	Não	Sim (só calcitriol)	4	Dor nos calcanhares; joelhos e quadris; osteoartrite; necessidade de muletas	Analgésicos e anti-inflamatórios 1 ou 2 vezes/semana
7	M	3	Não	Sim	3	Dor nos quadris e calcanhares; restrições de mobilidade; rigidez articular; fadiga; marcha prejudicada	Analgésicos esporadicamente
8	F	1,5	Não	Sim	2	Dor e deformidades nos membros inferiores baixa estatura marcha prejudicada	Analgésicos e anti-inflamatórios 1 ou 2 vezes/semana
9	F	3	Não	Sim	7	Dor e deformidades nos membros inferiores baixa estatura; pseudofraturas e marcha prejudicada	Analgésicos e anti-inflamatórios 1 ou 2 vezes/semana
10	F	6,5	Não	Sim	6,5	Dor e deformidades nos membros inferiores marcha prejudicada	Analgésicos e anti-inflamatórios 1 ou 2 vezes/semana
11	M	6	Não	Sim	6	Dor e deformidades nos membros inferiores; restrições de mobilidade; marcha prejudicada	Analgésicos e anti-inflamatórios 1 ou 2 vezes/semana
12	F	7	Sim	Sim	7	Deformidades dos membros inferiores (principalmente nos joelhos); fadiga; marcha prejudicada	Analgésicos esporadicamente
13	F	6	Não	Sim	6	Dor e deformidades nos membros inferiores; dor muscular; marcha prejudicada	Analgésicos esporadicamente
14	F	45	Sim	Não	–	Dor no quadril; joelhos; pulso e pés. marcha prejudicada	Frequentemente analgésicos e anti-inflamatórios
15	M	9	Sim	Sim	9	Baixa estatura; dor e deformidades nos membros inferiores; marcha prejudicada	Analgésicos 1 ou 2 vezes/semana
16	M	47	Não	Sim	47	Dor e deformidades nos membros inferiores; baixa estatura; marcha prejudicada	Analgésicos 1 ou 2 vezes/semana
17	F	17	Não	Não	–	Dor nos joelhos; marcha prejudicada	Não
18	M	24	Sim	Não	–	Dor nos membros inferiores; deformidades; necessidade de cadeira de rodas	Frequentemente analgésicos e anti-inflamatórios
19	F	2	Sim	Sim	2	Dor e deformidades nos membros inferiores; restrições de mobilidade (marcha prejudicada); sintomas de depressão	Alprazolam; frequentemente anti-inflamatórios e analgésicos

Obs.: * = o tempo de tratamento refere-se ao período, em anos, em que cada paciente fez uso do tratamento convencional

Tabela 28 Vaisbich (2024): Dados clínicos dos pacientes com HLX incluídos no estudo – 2ª parte

Pac nº.	Cirurgias em MMII	Fraturas prévias	Escore de gravidade	Nefrocalcinose	Hiperparatireoidismo	Hipertensão Arterial	Doença cardíaca	Doença dental	Chiari	Outras comorbidades
1	10	7	11	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
2	4	0	7	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
3	4	4	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Hipotireoidismo
4	5	4	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Obesidade
5	12	>10	10	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Obesidade (cirurgia bariátrica em 2018)
6	3	3	10	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
7	0	2	5	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não
8	12	1	8	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Obesidade
9	13	10	9	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
10	3	2	7	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
11	7	0	7	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não
12	6	0	5	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
13	5	0	5	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Epilepsia
14	6	0	7	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
15	7	2	7	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
16	1	2	6	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Hipertrofia ventricular esquerda
17	0	0	1	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
18	2	2	8	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Intolerância à lactose; parestesia bilateral
19	0	9	6	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Nefrolitíase; depressão; osteoporose

Obs.: MMII = membros inferiores

De acordo com os pesquisadores, os pacientes envolvidos neste estudo apresentavam quadro clínico inicial moderado a grave, com escore de gravidade ± 5 em 14/19 pacientes (73,7%). Um fenótipo grave foi observado por outros autores, que relataram marcha prejudicada e baixa estatura em 86% de 232 pacientes e uma frequência de fraturas prévias em 44% e uso de analgésicos pelo menos uma vez por semana em 67%⁶.

Os pacientes foram tratados com burosumabe na dose de 1,0 mg/kg (arredondada para os múltiplos de 10 mg mais próximos) por via SC a cada 4 semanas. A dose foi titulada durante todo o seguimento com base no fosfato sérico. O histórico resumido do tratamento com burosumabe é apresentado pela Tabela 29.

Resultados

Este é um estudo retrospectivo colaborativo incluindo 19 pacientes adultos brasileiros com HLX, não aparentados, acompanhados em diferentes centros médicos. A maioria dos médicos que atenderam esses pacientes não seguiu um protocolo estabelecido para o acompanhamento dos casos, portanto, não foi possível avaliar com precisão a melhora funcional, radiológica ou da qualidade de vida. Desta forma, este é um estudo de mundo real característico do cenário brasileiro do tratamento da HLX.

Do início até o final do acompanhamento, foi observado um aumento significativo das médias dos níveis de fosfato sérico (de $1,90 \pm 0,43$ para $2,67 \pm 0,52$ mg/dL, $p = 0,02$), do TmP/TFG (de $1,30 \pm 0,46$ para $2,27 \pm 0,64$ mg/dL, $p = 0,0001$), da taxa de excreção renal de fosfato (medianas, de 67,9% [35,1% a 92%] para 84,2% [63% a 94%], $p = 0,0001$) e dos níveis séricos de $1,25 (\text{OH})_2\text{D}$ (de $50,5 \pm 23,3$ para $71,1 \pm 19,1$ pg/mL, $p = 0,03$). Também foi observada uma redução significativa nas médias dos níveis séricos de PTH (de $86,8 \pm 37,4$ pg/mL para $66,5 \pm 31,1$ pg/mL, $p = 0,002$). Os níveis de calcemia e calciúria mostraram-se normais ao longo de todo o estudo (Figura 26 e Tabela 30).

As melhorias clínicas e bioquímicas observadas no grupo tratado com burosumabe também foram relatadas por outros ensaios (Brandi *et al.* [2022]⁹; Kamenicky *et al.* [2023]³⁵; e Weber *et al.* [2023]³⁴).

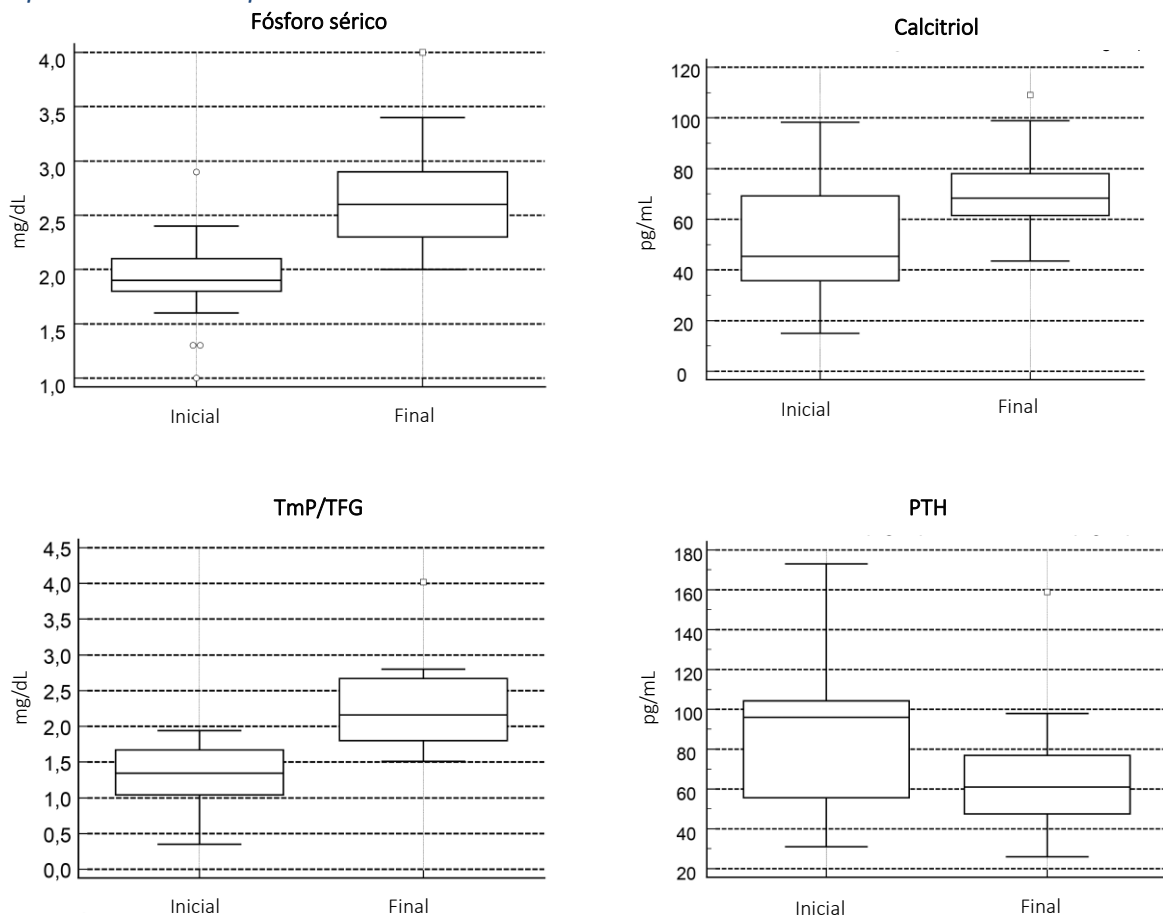
De acordo com os autores, nenhum paciente apresentou hiperfosfatemia e quase todos referiram menos dor e fadiga durante o tratamento. Os pacientes relataram diminuição do uso de analgésicos e anti-inflamatórios e melhor desempenho físico. Surpreendentemente, como mencionado nos resultados, os pacientes experimentaram um aumento estatisticamente significativo na estatura durante o tratamento com burosumabe, apesar de os pacientes serem adultos e já terem completado o período de crescimento (Tabela 29). Esse achado pode ter ocorrido pela melhora das deformidades nos membros inferiores, decorrente da melhor mineralização óssea.

Neste estudo, uma diminuição significativa no PTH foi detectada na população adulta HLX após o tratamento com burosumabe (Figura 26). O hiperparatireoidismo (HPT) é uma manifestação clínica comum a esse tratamento, tendo sido relatado em 62% a 87% dos casos (DeLacey *et al.*, 2019, *apud*³⁶) e tradicionalmente explicado pela terapia crônica com fosfato (¹⁰; Morey *et al.*, 2011 *apud*³⁶). Na coorte avaliada por este estudo, o HPT foi detectado no início do estudo em 12/19 pacientes (63,1%), onde nove pacientes foram previamente tratados com terapia convencional. Segundo os autores, a redução dos níveis de PTH tem o potencial de evitar a paratireoidectomia e/ou a necessidade do uso de medicamentos calcimiméticos, que podem causar hipocalcemia.

Tabela 29 Vaisbich (2024): Resumo das doses, tempo de tratamento e eventos adversos observados no estudo

Nº paciente	Idade de início do burosumabe (anos)	Dose inicial de burosumab (mg)	Dose final de burosumabe (mg)	Tempo de tratamento com burosumabe (meses)	Eventos adversos
1	35	60	70	20	Eritema no sítio de aplicação
2	18	50	90	29	Novo abscesso dentário/constipação transitória
3	24	60	60	26	Não
4	40	60	80	11	Não
5	46	40	60	15	Não
6	62	60	60	6	Não
7	34	60	70	8	Náuseas após a 1ª dose
8	23	70	70	10	Não
9	37	40	40	19	Perda de implante dentário
10	24	50	60	27	Não
11	22	60	–	1	Não
12	30	40	40	25	Não
13	17	30	40	26	Não
14	49	80	80	17	Eritema no sítio da aplicação
15	24	80	80	22	Não
16	56	60	60	7	Não
17	20	60	60	5	Não
18	25	60	70	19	Não
19	49	60	60	6	Constipação transitória

Figura 26 Vaisbich (2024): Representação gráfica das variações dos principais parâmetros bioquímicos antes e após o tratamento com burosumabe



Obs.: PTH = paratormônio; TmP/TFG = Taxa Máxima Tubular Renal de Reabsorção de Fosfato / Taxa Máxima de Filtração Glomerular

A nefrocalcinose, outra complicação relacionada ao tratamento convencional, tem sido observada em adultos com uma incidência de 17%–79% (Keskin *et al.*, 2015 apud ³⁶). A presença de hipercalcemia e hipercalcúria secundárias à terapia convencional e a formação de cristais de oxalato de cálcio são os principais fatores preditivos para esse evento. Na população avaliada, três pacientes previamente tratados com terapia convencional apresentaram nefrocalcinose basal.

Prováveis variantes patogênicas foram identificadas em todos os pacientes, sendo 10 (52,6%) novas e 9 descritas anteriormente. A mesma variante foi encontrada em apenas dois pacientes (casos 18 e 19). O paciente 11 abriga 2 variantes causadoras da doença. A maioria das variantes (84%) promovia a formação de proteínas truncadas*. Os pesquisadores não identificaram uma correlação entre o tipo de variante e a gravidade do quadro clínico ou parâmetros bioquímicos, exceto uma tendência para níveis mais elevados de PTH em variantes truncadas ($p = 0,06$). Em 12/19 pacientes não havia história familiar pregressa sugestiva de HLX.

* Uma proteína truncada é uma forma de proteína que é mais curta do que aquela normalmente produzida, devido a uma interrupção prematura na sequência de aminoácidos durante a síntese proteica.

Tabela 30 Vaisbich (2024): Valores de vários parâmetros analisados antes e depois do tratamento

Parâmetro	Valor inicial	Valor Final	Nº amostras pareadas	Teste estatístico usado	p
Estatura, cm *	144,19 ± 12,49	146,44 ± 10,26	18	Teste t	0,02
IMC, kg/m ² *	28,32 ± 6,27	27,45 ± 5,86	18	Teste t	0,38
Fosfato, mg/dL *	1,90 ± 0,43	2,67 ± 0,52	18	Teste t	<0,0001
Cálcio, mg/dL **	9,1 (7,8–10,7)	9,1 (8,1–10,3)	18	Teste Wilcoxon	0,9
Calcitriol, pg/mL *	50,5 ± 23,3	71,1 ± 19,1	12	Teste t	0,03
PTH, pg/mL *	86,8 ± 37,4	66,5 ± 31,1	17	Teste t	0,002
Fosfatase alcalina *	120,3 ± 40,0	123,8 ± 34,2	16	Teste t	0,6
eTFG (CKD-EPI) mL/min/1,73 m ² *	119,5 ± 15,4	119,6 ± 17,7	18	Teste t	0,9
Relação cálcio/creatinina urinária, mg/mL **	0,09 (0,07–0,13)	0,16 (0,05–0,21)	9	Teste Wilcoxon	0,02
Reabsorção tubular de fosfato, % **	67,9 (35,1–92)	84,2 (63–94)	14	Teste Wilcoxon	0,0001
TmP/TFG, mg/dL *	1,30 ± 0,46	2,27 ± 0,64	14	Teste t	0,0001

Obs.: valores relatados como * = média (±desvio-padrão) ou ** = mediana (faixa de valores). Legendas: CDK-EPI = *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration**; IMC = índice de massa corporal; PTH = paratormônio; eTFG = taxa de filtração glomerular estimada; TmP/TFG = Taxa Máxima Tubular Renal de Reabsorção de Fosfato / Taxa Máxima de Filtração Glomerular

Ainda segundo esta publicação, os resultados obtidos neste estudo e outras publicações indicam que a identificação da variante PHEX pode ter valor preditivo limitado para o prognóstico de pacientes com HLX. Recomenda-se o teste genético para confirmar o diagnóstico de HLX, uma vez que existe uma sobreposição de sinais e sintomas com outros tipos de raquitismo hipofosfatêmico, e algumas formas, como as causadas pela mutação ENPP1, podem até ter efeitos desfavoráveis do burosumabe.

Conclusão

Este estudo brasileiro com dados do mundo real confirma eficácia e segurança de burosumabe em pacientes adultos com HLX observada nos ensaios clínicos. Adicionalmente foi observada diminuição de níveis de PTH em pacientes com HPT moderado a severo no baseline. Apesar de se tratar de um estudo retrospectivo, que apresenta limitações inerentes à sua metodologia, dados como estes no panorama de doenças raras são de grande importância para determinar a eficácia e segurança em diferentes locais e populações.

O estudo realizado com essa população de 19 (18) pacientes brasileiros expande o espectro genotípico da HLX e fornece evidências da segurança e eficácia do burosumabe no tratamento de pacientes adultos com HLX, incluindo aqueles com HPT significativo.

* O CDK-EPI refere-se a uma equação, criada pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* para estimar a taxa de filtração glomerular em pacientes com doença renal crônica

6.1.2. Fratzl-Zelman N et al. (2022) – JBMR

*Bone Matrix Mineralization and Response to Burosumab in Adult Patients With X-Linked Hypophosphatemia: Results From the Phase 3, Single-Arm International Trial*³⁷

Este estudo havia sido recuperado na fase de busca e seleção de artigos da revisão sistemática elaborada para compor este PTC, porém não foi incluído no corpo dos resumos escolhidos por termos entendido que seus resultados não seriam traduzíveis na forma de benefícios clínicos percebidos pelo paciente ou pelo médico. No entanto, este estudo é bastante convincente em relação à capacidade do burosumabe de conservar a estrutura óssea em pacientes com HLX. O resumo a ser apresentado neste PTC visa apenas focar alguns dos dados considerados mais significativos.

Objetivo

Em estudos de Fase 3^{51,86,87}, o burosumabe demonstrou melhorar significativamente a consolidação de fraturas, reduzir a dor, aumentar os níveis séricos de fósforo e dos marcadores de renovação óssea, assim como corrigir acentuadamente a osteomalácia em adultos com HLX. Nesta publicação, os pesquisadores buscaram, através de técnicas de microscopia eletrônica e espectroscopia infravermelha, apresentar as características dos ossos afetados pela doença e os efeitos do burosumabe sobre volume ósseo mineralizado, o grau de mineralização, as propriedades da matriz orgânica e as lesões periosteais*.

Metodologia e população

Este estudo foi desenvolvido em paralelo com o ensaio clínico UX023-CL304⁸⁷, portanto utilizando os mesmos métodos e critérios para a seleção dos pacientes. Embora aquele ensaio tenha analisado características histomorfométricas ósseas dos pacientes, o presente estudo aplicou outros métodos analíticos para avaliar as mudanças na composição óssea promovidas pelo burosumabe.

Este estudo usou dados de 11 pacientes (4 homens e 7 mulheres) provenientes dos estudos acima citados, com HLX comprovada, cuja idade média (na 1ª biópsia) era de 38,4 ± 8,4 anos (variando de 24,6 até 49,6 anos). Desses pacientes foram coletadas biópsias ósseas transilíacas em dois momentos: antes de iniciar o tratamento com burosumabe e após 48 semanas de tratamento. A preparação antes da biópsia foi feita com doses orais de tetraciclina por dois períodos de 3 dias separados por um intervalo livre de 12 dias.

As análises empregaram as técnicas e parâmetros a seguir; cumpre informar que suprimimos os detalhes dessas técnicas, por entender que ocupariam muito espaço neste PTC, mas descrições mais pormenorizadas estão disponíveis na publicação em referência:

- FTIRI – Fourier Transform Infrared Imaging (Imagem por espectroscopia infravermelha com transformada de Fourier[†]): é uma técnica analítica poderosa usada para analisar materiais com base em sua composição química e estrutura molecular. Na FTIRI, a amostra é irradiada com luz infravermelha e mede-se a absorção de energia em diferentes comprimentos de onda; as leituras passam pela "transformada de Fourier", que é o método matemático utilizado para converter os dados brutos em um espectro de frequência, permitindo a análise detalhada dos diferentes componentes presentes na amostra. O uso dessa técnica permitiu analisar os seguintes parâmetros para cada amostra, nas áreas de osso trabecular com osteóide evidente e de tecido mineralizado adjacente:

* O perióstio é uma membrana fibrosa resistente e vascularizada que envolve a superfície externa dos ossos, com exceção das articulações, com várias funções: proteção, nutrição, ponto de fixação para ligamentos e cicatrização de fraturas ósseas (pela presença de células osteogênicas, que são capazes de se diferenciar em osteoblastos).

† A imagem por espectroscopia infravermelha com transformada de Fourier é uma espectroscopia infravermelha que produz imagens de alta resolução, capazes de revelar a distribuição espacial de componentes químicos em uma amostra. A transformada de Fourier é uma técnica matemática utilizada para processar os dados espectrais obtidos pela espectroscopia, permitindo a visualização das informações em forma de imagem.

- Relação mineral/matriz: este parâmetro mede diretamente a quantidade de matriz orgânica no volume de amostra analisado.
- Maturidade mineral/cristalinidade: é uma medida particularmente útil para estabelecer a composição química da apatita pobremente cristalizada no osso; ossos saudáveis são formados por cristais cujo tamanho e formato devem estar limitados a determinadas faixas.
- Relação entre ligações cruzadas enzimáticas do colágeno (piridinolina/divalente*): nesta técnica, enzimas específicas são usadas para quebrar as ligações cruzadas do colágeno, as quais conferem resistência e estabilidade ao colágeno. A quantidade de ligações cruzadas presentes pode ser determinada pela medida da quantidade de enzima necessária para quebrar essas ligações.
- qBEI – Quantitative Backscattered Electron Imaging (Imagem Quantitativa de Elétrons Retroespalhados)[†]: através dela os pesquisadores obtiveram dados de DDMO (Distribuição da Densidade de Mineralização Óssea), que permite a avaliação de cinco parâmetros:
 - CaMédio: média ponderada da concentração de cálcio da área tecidual mineralizada.
 - CaPico: indica a concentração de cálcio mais frequente na amostra.
 - CaLarg: medida da largura na metade do máximo que reflete a heterogeneidade na mineralização da matriz; uma maior largura indica uma maior heterogeneidade na mineralização ao longo da matriz, enquanto uma menor largura indica uma mineralização mais uniforme.
 - CaBaixo: fração de tecido ósseo pouco mineralizado, definida como uma porcentagem de área óssea mineralizada abaixo do percentil 5 da curva de referência da DDMO (referência: níveis <18,20% de cálcio em peso).
 - CaAlto: fração de tecido ósseo altamente mineralizado, definida como uma porcentagem de área óssea mineralizada acima do percentil 95 da curva de referência do DDMO (referência: níveis >26,86% de cálcio em peso).
- Índices estruturais da histomorfometria de ossos mineralizados: este indicador deriva das imagens obtidas pelo qBEI e refere-se apenas às partes mineralizadas (Md) do osso, sem abranger os osteóides. Oferece os seguintes dados:
 - Md.BV/TV (%): volume de osso mineralizado em relação ao volume total;
 - Md.BS/TV (%): superfície óssea mineralizada em relação ao volume de tecido;
 - Md.Tb.Th (µm): espessura trabecular mineralizada
 - Md.Tb.N (1/mm): número de trabéculas mineralizadas
- Tamanho das lesões no periósteo hipomineralizadas: este indicador também é derivado das imagens obtidas pelo qBEI e se refere à área de periósteo hipomineralizada (até 10% de seu peso em cálcio) ao redor de um núcleo de osteócitos não mineralizados (OL, definido como aqueles osteócitos que contêm até 1,73% do seu peso em cálcio).

Os dados foram comparados com valores de referência oriundos de adultos saudáveis e com quatro pacientes com HLX não tratados ou tratados com terapia convencional.

Resultados

A formação do esqueleto humano é caracterizada por um processo dinâmico vitalício; os ossos se formam e são remodelados continuamente, o que é fundamental para manter a sua integridade (p.ex., no caso de

* Piridinolina é um composto orgânico que é frequentemente associado às moléculas de colágeno. O termo divalente refere-se à capacidade da molécula de formar duas ligações químicas com outros átomos ou grupos funcionais, o que é relevante em estudos que investigam a estrutura e a função de moléculas que contenham piridinolina.

[†] qBEI é uma técnica de microscopia eletrônica de varredura que permite a análise quantitativa da composição mineral em materiais, como amostras de tecido ósseo.

lesões ou fraturas) e para adaptar o esqueleto às demandas físicas e metabólicas. Constantemente, os osteoblastos sintetizam osteóide e promovem a sua mineralização por cristais de hidroxiapatita (substância que confere dureza ao osso, constituída por $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$); concomitantemente, os ossos mineralizados vão sendo reabsorvidos por ação de osteoclastos, que secretam substâncias que dissolvem a matriz óssea e liberam os minerais para a corrente sanguínea. Em condições normais, ocorre um equilíbrio entre esses processos, mantendo a homeostasia (incluindo as concentrações séricas de cálcio e fosfato) e permitindo que a arquitetura e a consistência ósseas se adaptem às necessidades do indivíduo.

Os efeitos da HLX levam a um retardo da mineralização, acumulando matriz pouco mineralizada. Na população sadia, a matriz óssea atinge cerca de 18% de seu peso de cálcio em poucos dias, e apenas cerca de 5% da superfície óssea total contém matriz pouco mineralizada. Nos pacientes com HLX, os pesquisadores observaram que essa fração de matriz pouco mineralizada foi cerca de três vezes maior no osso trabecular* e duas vezes maior no osso cortical†.

Apesar dessa redução da área pouco mineralizada, os ossos de pacientes com HLX mostram níveis normais de cálcio, quando avaliados em termos de concentração total, mas a distribuição desse mineral é desigual ao longo dos ossos. Isso ocorre porque a HLX leva a retardo na mineralização do osteóide (a matriz produzida pelos osteoblastos) e porque os osteoclastos não conseguem agir sobre ossos pouco mineralizados. Uma vez que a HLX não afeta a produção de osteóide (prejudica a sua mineralização, por espolar a concentração do fosfato essencial na formação da hidroxiapatita), essa matriz pouco mineralizada fica cobrindo quase 90% da superfície óssea trabecular (o que é cerca de 4 vezes mais do que a cobertura normal); a atuação remanescente dos osteoclastos vai se processando de forma desigual, gerando “blocos ósseos” mineralizados circundados por áreas pouco mineralizadas. O resultado desse desequilíbrio é a perda da rigidez óssea (predispondo a fraturas e pseudofraturas) e a remodelação óssea (levando a deformidades). A Tabela 31 apresenta os resultados dos principais indicadores de distribuição mineral óssea, antes e depois do tratamento com burosumabe.

Tabela 31 Fratzl-Zelman (2022): Efeitos na DDMO do uso de burosumabe em HLX durante 48 semanas

Parâmetro da DDMO	Pré-burosumabe	Pós-burosumabe	Efeito do burosumabe (%)	p	Valores de referência ⁹⁴
Resultados para osso trabecular					
CaMédio (% do peso em Ca)	22,20 (1,36)	21,97 (1,23)	-1,04	0,49	23,26 (0,58)
CaPico (% do peso em Ca)	24,40 (0,86)	23,68 (1,11)	-2,97	0,018	24,14 (0,51)
CaLarg (Δ % do peso em Ca)	5,06 (0,85)	5,81 (1,34)	+14,95	0,020	3,87 (0,28)
CaBaixo (% da área óssea)	14,09 (6,14)	13,50 (5,33)	-4,24	0,66	4,61 (3,95-5,57)
CaAlto (% da área óssea)	10,36 (5,29-13,57)	6,98 (3,45-8,20)	-32,63	0,08	4,70 (2,84)
Resultados para osso cortical					
CaMédio (% do peso em Ca)	22,90 (0,54)	22,47 (0,65)	-1,88	0,029	22,96 (0,57)
CaPico (% do peso em Ca)	24,50 (0,46)	24,04 (0,48)	-1,86	0,021	23,89 (0,54)
CaLarg (Δ % do peso em Ca)	4,78 (0,47)	5,22 (1,01)	+9,23	0,10	4,09 (0,41)
CaBaixo (% da área óssea)	9,60 (2,17)	10,73 (3,23)	+11,70	0,102	5,62 (1,43)
CaAlto (% da área óssea)	9,01 (3,30)	6,42 (3,37)	-28,79	0,055	3,70 (2,12-4,80)

Obs.: DDMO = Distribuição da Densidade de Mineralização Óssea; Δ = delta (diferença) entre os valores; os significados das outras abreviaturas foram descritos previamente neste capítulo. Os valores são apresentados na forma de média (±DP) ou faixa de valores.

* O osso trabecular (ou osso esponjoso) é encontrado principalmente nas extremidades dos ossos longos, e é caracterizado por sua estrutura porosa e reticulada.

† O osso cortical (osso compacto) é encontrado predominantemente na diáfise dos ossos longos e nas camadas externas de outros ossos do corpo. Sua densa estrutura fornece resistência mecânica

De acordo com os autores, na comparação entre os momentos pré e pós-tratamento com burosumabe, foi observado +37,1% de aumento no volume ósseo mineralizado (em grande parte devido ao aumento da espessura trabecular) e reduções de 26% na taxa de superfície osteóide / superfície óssea e de 32% na espessura do osteóide. A análise dos parâmetros de formação óssea pós-burosumabe sugere um aumento nessa dinâmica, mais precisamente da mineralização, com aumento do volume ósseo mineralizado; esse aumento foi mais pronunciado nas amostras ósseas que, antes do burosumabe, apresentavam um quadro mais grave de osteomalácia.

Outro efeito que parece estar relacionado com o burosumabe e que foi observado pelos pesquisadores foi a redução das lesões periosteais.

6.2. Diretrizes e consensos internacionais

Nos subitens deste capítulo serão apresentadas apenas as menções ao uso de burosumabe, por ordem de ano de publicação.

6.2.1. Munns CF *et al.* (2023) – *JBMR Plus*

Asia-Pacific Consensus Recommendations on X-Linked Hypophosphatemia: Diagnosis, Multidisciplinary Management, and Transition From Pediatric to Adult Care ³⁸

Esta publicação se refere a um consenso de recomendações baseadas em evidências para otimizar o tratamento da HLX, encabeçado por um painel com 15 endocrinologistas pediátricos e adultos de nove países/regiões da região Ásia-Pacífico. A base para a elaboração deste estudo foi uma ampla busca de publicações no PubMed para questões clínicas predeterminadas sobre diagnóstico, manejo multidisciplinar e transição de cuidados na HLX, que revelou 2.171 publicações, das quais foram selecionados 92 artigos completos para extração dos dados e elaboração dos textos iniciais. Os critérios GRADE foram utilizados para avaliar a qualidade da evidência que sustenta as afirmações. Posteriormente, utilizou-se a técnica Delphi para classificar a concordância das afirmações, contando com 38 especialistas em HLX oriundos de 15 países/regiões (12 da Ásia-Pacífico e 3 da união europeia), que participaram na votação Delphi para aperfeiçoar ainda mais o consenso.

Separamos a seguir as principais afirmações que envolvem o uso de burosumabe no tratamento farmacológico de adultos (a menção dos níveis de evidência reproduz o texto original da referência).

- **Afirmção 5-D:** O tratamento com burosumabe deve ser iniciado, se disponível, nas crianças com idade ≥ 1 ano, adolescentes e adultos com HLX, e monitorados de acordo com as indicações e orientações fornecidas pelo fabricante. Evidência GRADE: ++++ (alta).
- **Afirmção 5-E:** O acesso ao burosumabe deve ser melhorado no cenário da região Ásia-Pacífico para permitir a otimização dos cuidados da HLX, melhoria dos desfechos funcionais, dos desfechos relatados pelo paciente e da qualidade de vida, e a prevenção das complicações associadas à HLX, incluindo fraturas. Evidência: opinião de especialistas
- **Afirmção 5-F:** Mulheres grávidas e lactantes com HLX podem ser tratadas com vitamina D ativa em combinação com suplementos orais de fosfato, se necessário. No entanto, eles devem ser monitorados com mais frequência (pelo menos uma vez a cada 3 meses) quanto a complicações. Atualmente, o burosumabe não é recomendado durante a gravidez. Não se sabe se o burosumabe ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

6.2.2. Trombetti A et al. (2022) – *Nat Rev Endocrinol*

*Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia.*¹²

Em 2021, um grupo de trabalho, formado com peritos internacionais, foi convocado pela *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO) para discutir a HLX sob os aspectos das estratégias de gestão interdisciplinar e as necessidades não satisfeitas nos cuidados com essa doença. O resultado das discussões do grupo de trabalho é esta Declaração de Consenso, que fornece as evidências clínicas mais atuais e robustas sobre o manejo da HLX.

Ao abordar o uso do burosumabe no tratamento da HLX em adultos, este consenso sugere:

- O burosumabe poderia ser sugerido como terapia de segunda linha em adultos com HLX com osteomalácia evidente, com pseudofraturas que não respondem ao tratamento convencional ou em pacientes intolerantes ao tratamento convencional.
- O tratamento com burosumabe é bem tolerado, com relato de leves reações no local da injeção, dor nas extremidades, febre, erupção cutânea, mialgia e cefaleias. Em adultos, a síndrome das pernas inquietas (11,8%) foi mais frequentemente observada no grupo tratado do que no grupo placebo (7,6%).

6.2.3. Gonzales-Lamuño D et al. (2021) – *Med Clin (Barc)*

*Clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia: A consensus based on the ADAPTE method.*³⁹

Esta publicação refere-se a um projeto avalizado pelas organizações espanholas *Asociación Española de Nefrología Pediátrica* (AENP), *Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo* (AECOM), *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica* (SEEP) e *Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral* (SEIOMM). O objetivo foi atualizar a primeira orientação de prática clínica, que havia sido publicada em 2019 (Haffner D et al., *apud*³⁹) e customizá-la ao cenário da Espanha. Para tanto, foi organizado um comitê de especialistas e utilizado um processo sistemático baseado no método ADAPTE*.

Este consenso apresenta as seguintes recomendações no uso do burosumabe para o tratamento de adultos portadores de HLX:

- Se disponível para esta indicação, recomendamos considerar o tratamento com burosumabe em adultos com HLX que apresentem as seguintes características: dor óssea e/ou articular persistente devido à HLX e/ou osteomalácia que limita as atividades diárias (descartando que a dor esteja associada a outras patologias comuns, como osteoartrite, espondiloartrose ou estenose de canal, entre outras); pseudofraturas ou fraturas relacionadas à osteomalácia; e resposta insuficiente ou refratária à terapia convencional (grau B, recomendação moderada)
- Também recomendamos considerar o tratamento com burosumabe se os pacientes apresentarem complicações relacionadas ao tratamento convencional (grau D, recomendação fraca)
- Recomendamos uma dose inicial de burosumabe de 1,0 mg/kg de peso corporal (dose máxima de 90 mg) administrada por via subcutânea a cada 4 semanas (grau B, recomendação moderada)
- Sugerimos o monitoramento inicial dos níveis séricos de fosfato em jejum entre as injeções, idealmente 7-11 dias após a última injeção para detectar a presença de hiperfosfatemia; depois de atingir um estado estacionário, que se presume ser alcançado após 3 meses de receber uma dose

* ADAPTE methodology. Disponível no site <https://processbook.kce.be/adapte-methodology>, acessado em 01/03/2024

estável, os níveis de fosfato sérico devem ser avaliados durante a última semana antes da próxima injeção para subdosagem (grau B, recomendação fraca)

- A dose deve ser descontinuada se o nível de fosfato sérico em jejum estiver acima do limite superior do intervalo normal. O burosumabe pode ser reiniciado com a metade da dose anterior quando a concentração de fosfato sérico estiver abaixo da faixa normal (grau C, recomendação moderada)
- O burosumabe não deve ser administrado em conjunto com o tratamento convencional em doentes cujos níveis de fosfato pré-tratamento estejam dentro do intervalo de referência normal ajustado para a idade, ou na presença de comprometimento renal grave (grau X, recomendação moderada)

6.2.4. Laurent MR *et al.* (2021) – *Frontiers Endocr*

Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium ⁴⁰

Segundo os autores deste consenso, foram publicadas diretrizes internacionais para o diagnóstico e gerenciamento da HLX (Carpenter TO *et al.*, 2011 ²⁵ e Haffner D *et al.*, 2019 ¹³), mas eram necessários esforços para traduzir os princípios delineados nestas diretrizes em recomendações mais práticas em nível nacional na Bélgica, considerando elementos locais, tais como recursos disponíveis e aspectos económicos da saúde. Para atingir este objetivo, e como parte de um esforço interdisciplinar para melhorar as jornadas dos pacientes com HLX entre os cuidados diagnósticos e terapêuticos, reuniu-se um painel de múltiplos interessados para desenvolver recomendações de consenso nacional. Este painel foi composto por vários experts de diversas especialidades (nefrologia pediátrica, endocrinologia, doenças ósseas metabólicas em adultos, reumatologia, genética clínica, cirurgia ortopédica, química clínica e medicina física e reabilitação) de todas as universidades; membros da *Belgian Society for Pediatric Nephrology*, da *Belgian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes*, da *Flemish Network on Rare Bone Diseases*, do *Belgian Bone Club*, da *Royal Belgian Society of Laboratory Medicine* e da *Royal Belgian Society of Physical and Rehabilitation Medicine*; e ainda de associações de pacientes da Bélgica (HLX Belgium) e da França (RVRH-HLX).

De acordo com os autores, o sistema de saúde da Bélgica oferece acesso ao burosumabe aos pacientes pediátricos com HLX desde 1º de janeiro de 2021. É compreensível que não tenha sido concedido acesso também aos pacientes adultos de HLX, pois essa indicação só veio a receber aprovação da EMA (*European Medicines Agency*) no final do ano 2020, razão pela qual a maior parte das afirmações contidas nesta publicação não adquiriu o caráter de recomendação. No entanto, já são apontadas as vantagens deste medicamento no tratamento de adultos com HLX.

O texto, em sua Tabela 4, faz as seguintes afirmações em relação ao uso de burosumabe:

- Num ensaio clínico randomizado, o burosumabe resultou em ganhos significativos na cura radiográfica do raquitismo, crescimento e FA, devido a melhorias superiores na fosfatemia, TmP/TFG e 1,25-di-hidroxivitamina D em comparação com o tratamento médico convencional.
- Dada a recente aprovação europeia do burosumabe para HLX em adultos, este poderá representar uma opção de tratamento interessante para pacientes que sofrem de dores e incapacidades ósseas e/ou articulares persistentes, particularmente devido a pseudofraturas, apesar de um ensaio de terapia convencional ideal.

6.2.5. Haffner D *et al.* (2019) – Nature Rev Nephrol

*Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia*¹³

Esta publicação já foi abordada em outras partes deste PTC e neste capítulo serão apenas repassadas as recomendações relacionadas ao uso do burosumabe em adultos.

Estas recomendações foram endossadas pelas seguintes sociedades: *European Society for Paediatric Nephrology* (ESPN), *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE), *European Society of Endocrinology* (ESE), *European Reference Network on Rare Endocrine Conditions* (Endo-ERN), *European Reference Network on Rare Bone Disorders* (BOND), *International Osteoporosis Foundation* (IOF) *Skeletal Rare Diseases Working Group*, *European Calcified Tissue Society* (ECTS), *European Paediatric Orthopaedic Society* (EPOS) *study group on Metabolic and Genetic Bone Disorders*, *European Society of Craniofacial Surgery*, *European Society for Paediatric Neurosurgery* e *European Federation of Periodontology* (EFP).

As recomendações deste grupo em relação ao uso de burosumabe no tratamento de adultos são:

- Se disponível, recomendamos considerar o tratamento com burosumabe em adultos com HLX com as seguintes características: dor óssea e/ou articular persistente devida a HLX e/ou osteomalácia que limita as atividades diárias; pseudofraturas ou fraturas relacionadas à osteomalácia; e resposta insuficiente ou refratária à terapia convencional (grau B, recomendação moderada)
- Também recomendamos considerar o tratamento com burosumabe se os pacientes apresentarem complicações relacionadas à terapia convencional (nota D, recomendação fraca)
- Recomendamos uma dose inicial de burosumabe de 1,0 mg/kg de peso corporal (dose máxima de 90 mg) administrada por via subcutânea a cada 4 semanas (grau B, recomendação moderada)
- Sugerimos a monitorização inicial dos níveis séricos de fosfato em jejum entre as injeções, idealmente 7–11 dias após a última injeção, para detectar hiperfosfatemia. Após atingir um estado estacionário, que pode ser assumido após 3 meses da estabilização da dose, os níveis séricos de fosfato devem ser avaliados durante a última semana antes da próxima injeção para detectar subdosagem (nota B, recomendação fraca)
- A dose deve ser descontinuada se o nível sérico de fosfato em jejum estiver acima do limite superior do normal. O burosumabe pode ser reiniciado com aproximadamente metade da dose anterior quando a concentração sérica de fosfato estiver abaixo da faixa normal (grau C, recomendação moderada)
- O burosumabe não deve ser administrado juntamente com o tratamento convencional, em doentes com níveis de fosfato dentro do intervalo de referência normal relacionado com a idade antes do início do tratamento ou na presença de compromisso renal grave (grau X, recomendação moderada)

7. Acessos ao burosumabe aprovados por agências internacionais de ATS

7.1. Austrália – PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme)

O burosumabe foi aprovado pelo sistema PBS, que fornece acesso subsidiado a uma ampla gama de medicamentos para os cidadãos australianos e residentes permanentes.

A respeito de uma reunião ocorrida em maio de 2022, o PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), que é um comitê consultivo independente responsável por fazer recomendações ao governo federal sobre quais medicamentos devem ser incluídos, publicou⁴¹:

O PBAC observou a elevada necessidade clínica e o forte apoio dos consumidores para a inclusão de tratamentos para esta condição. O PBAC considerou que o ICER para as populações pediátrica e adulta era aceitável ao preço proposto e que o acordo de partilha de riscos proposto era adequado para gerir os riscos associados às incertezas relacionadas com o impacto financeiro estimado para o PBS.

7.2. Reino Unido – NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Em 10 de outubro de 2018, o NICE havia publicado a orientação *“Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people - Highly specialised technologies guidance”* ²¹, autorizando o fornecimento de burosumabe para crianças e adolescentes com idades entre 1 e 17 anos. Porém, naquele momento, Crysvida® ainda não havia sido aprovado

Naquele momento, a aprovação regulatória concedida para Crysvida® não incluía o uso em adultos, como menciona o item 4.6 desse documento, abaixo transcrita:

It acknowledged that continued treatment with burosumab into adulthood might seem desirable, but noted that conventional therapy would have to be considered because the marketing authorisation for burosumab does not include adults.

A Kyowa Kirin, empresa proprietária da licença de Crysvida® no Reino Unido, submeteu um pedido de incorporação do burosumabe para uso em adultos (idade ≥18 anos) com HLX. A solicitação da empresa foi dirigida a pacientes com diagnóstico confirmado de HLX que têm hipofosfatemia crônica, sintomas que incluem um escore ≥4 pelo questionário BPI (*Brief Pain Inventory*) para o item “pior dor nos últimos 7 dias”, e para quem a terapia convencional é inadequada. Neste requerimento, a empresa ressalta que a solicitação está alinhada com a utilização do burosumabe no *Early Access Programme* do NHS* no que se refere à sugestão de que o burosumabe não seria utilizado em toda a população de adultos com HLX, porque as diretrizes clínicas recomendam que os adultos com HLX só sejam tratados se forem altamente sintomáticos, não sendo recomendável o uso de rotina de pacientes assintomáticos.

A documentação depositada pela empresa no processo de submissão pode ser encontrada no site: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10733/documents/committee-papers-2>, disponibilizado em 29 de novembro de 2023).

A solicitação ainda está sendo avaliada pelo NICE sob o código GID-TA10733, sob a condição *“Decision selected”*. Isso significa que, após uma avaliação inicial sobre a eficácia, custo-efetividade e outros aspectos relevantes, o NICE selecionou essa intervenção para revisão e avaliação mais aprofundadas, sob a justificativa de que esse assunto é considerado importante para pacientes, cuidadores, profissionais, gestores e para a saúde populacional, para garantir que o benefício clínico seja alcançado, as desigualdades no uso abordadas e ajudá-los a fazer o melhor uso dos recursos do NHS (texto extraído do site <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10733>).

7.3. Escócia – SMC (Scottish Medicines Consortium)

Ultra Orphan Assessment: burosumab (Crysvida) – 2020 ⁴²

O burosumabe já havia sido aprovado para o uso em crianças e adolescentes (1 a 17 anos) em 2020 ⁶⁶.

Em 16 de março de 2023, o SMC autorizou o fornecimento do burosumabe para pacientes com idade ≥18

* O *“Early Access Programme”* permite o acesso a medicamentos ou tratamentos que ainda não foram totalmente aprovados ou disponibilizados de forma rotineira pelo NHS. Visa fornecer tratamentos promissores para condições médicas graves ou raras, especialmente quando não há alternativas adequadas disponíveis.

anos, portadores de HLX, sob um período de 3 anos enquanto evidências adicionais deverão ser produzidas pela fabricante, visando uma reavaliação para a decisão final sobre o uso rotineiro no NHS Scotland (*National Health Service Scotland*).

Em suas conclusões, o SMC 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 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 fósforo, pelo menos uma semana antes do início do tratamento com burosumabe.

7.4. Canadá – CADTH (Canada's Drug and Health Technology Agency)

O burosumabe foi aprovado pelo CADTH para uso na população pediátrica com HLX em maio de 2020 ⁹⁵.

Em 02 de janeiro de 2024, a Kyowa Kirin do Canadá fez uma solicitação de inclusão da população adulta na cobertura da doença. Para esta solicitação, foi sugerido que o tratamento poderá ser iniciado em pacientes adultos que apresentam uma condição clínica consistente com HLX, incluindo: hipofosfatemia em jejum e função renal normal (definida como creatinina sérica em jejum abaixo do limite superior normal ajustado para idade); uma variante do gene PHEX confirmada no paciente ou em um membro da família diretamente relacionado com herança ligada ao X; dor óssea e/ou articular persistente devido a HLX e/ou osteomalácia que limita as atividades diárias e/ou pseudofraturas ou fraturas relacionadas à osteomalácia; e insuficiência resposta ou refratária à terapia convencional ou se os pacientes apresentarem complicações relacionadas à terapia convencional. Os pacientes beneficiados com o tratamento deverão ser avaliados anualmente quanto a continuidade do benefício. O tratamento com burosumabe pode ser renovado desde que o paciente não atenda a nenhum dos critérios de descontinuação, que incluem: hiperparatireoidismo, nefrocalcinose, evidência de fratura ou pseudofratura com base na avaliação radiográfica ou eventos adversos intoleráveis.

A análise entrou em avaliação pelo CADTH sob o número de projeto SR-0818-000, com expectativa de emissão de um primeiro relatório em junho de 2024 (vide link <https://www.cadth.ca/burosumab-0>).

8. Avaliação Econômica

Este capítulo irá abordar a avaliação econômica relativa ao uso do burosumabe no tratamento de indivíduos adultos portadores de HLX.

8.1. Carga da doença

O capítulo 2.2 deste PTC abordou o prejuízo que a HLX causa sobre a qualidade de vida dos pacientes avaliado com o uso de PROs, incluindo o impacto gerado sobre os sistemas de saúde em relação ao risco aumentado de fraturas e à necessidade de submeter os pacientes a cirurgias ortopédicas e cuidados odontológicos, entre outros cuidados, principalmente com base na publicação de Skrinar A *et al.* (2019) ⁶. O presente capítulo visa apresentar alguns dados relacionados aos custos econômicos que a HLX gera sobre os pacientes, seus familiares e a sociedade.

Uma busca nas bases de publicações a respeito dos custos financeiros incorridos sobre os pacientes devido à HLX não trouxe resultados, exceto uma pré-impressão de autoria de Yanes MIL *et al.* ⁹⁶, que foi submetida ao periódico *Orphanet Journal of Rare Diseases* em março de 2022, mas cuja publicação final não continha os dados econômicos ⁹⁷. É provável que a revisão por pares tenha recomendado a exclusão dos dados econômicos, mas devido à falta de outras publicações, vale mencionar que a versão pré-impressão citava que a média dos custos médicos diretos na Espanha para cada paciente adulto com HLX era de €1.835,26 (variando entre €1.107,51 até €2.966,81) por ano; ressaltamos que este valor deve servir apenas como uma curiosidade, já que a publicação final deste artigo não reproduziu esses valores.

Segundo Giannini S *et al.* (2021), a carga da HLX sobre a vida dos pacientes adultos não é bem conhecida, com pacientes sendo diagnosticados erroneamente durante a infância ou mesmo permanecendo sem diagnóstico por um longo tempo, apesar da sintomatologia ⁵⁸. Esse fato, somado à raridade da doença, torna mais difícil isolar os custos específicos da HLX e, mais ainda, reduzem as possibilidades de identificar valores financeiros que possam ser generalizados. A maior parte dos dados que serão apresentados neste capítulo referem-se à natureza e a frequência das complicações mais típicas da HLX, as quais se traduzem em despesas para os pacientes e para os sistemas de saúde.

Seefried L *et al.* (2021) ⁵ empreenderam uma revisão a carga da HLX, englobando 91 publicações em periódicos e 44 resumos de congressos. Os dados apresentados mostraram que adultos com HLX experimentam uma variedade de manifestações clínicas, particularmente deformidades esqueléticas e pseudofraturas, juntamente com dor, anormalidades dentárias e prejuízos sobre a função física e mobilidade, impondo significativas limitações sobre as atividades diárias e aumento da utilização de recursos de saúde ⁵.

Nessa revisão, dados “pinçados” de vários estudos individuais mostram que entre os adultos com HLX são observadas altas prevalências de ⁵:

- Pseudofraturas (45% dos pacientes);
- Osteoartrite e entesopatias, de início precoce (idade <30 anos) em 55% e 33% dos pacientes e em 80% e 100% dos pacientes com idades entre 30 a 66 anos, respectivamente;
- Dor (de qualquer tipo) variando amplamente entre os estudos, variando de 45% até 100%;
- História de cirurgias ortopédicas (≥ 57%), incluindo osteotomia (63%), artroplastia de joelho (12%) e artroplastia de quadril (8%), sendo que a maioria dessa população havia recebido tratamento com a terapia convencional de suplementação com fosfato e/ou vitamina D durante a infância;
- Utilização de medicamentos analgésicos (68%) incluindo opioides (22%).

Seefried L *et al.* (2021) ⁵ e Gianinni S *et al.* (2021) ⁵⁸ referem o fato de que, após a infância, muitos adultos com HLX interromperam o tratamento convencional e mesmo o acompanhamento médico. Com exceção

de hiperparatireoidismo e nefrocalcinose, as complicações associadas à terapia convencional foram relatadas de forma inconsistente entre várias publicações. Em um estudo envolvendo 150 adultos com HLX, hiperparatireoidismo e nefrocalcinose foram reportados por 33% e 25% deles, respectivamente, todos eles fazendo uso de fosfato/vitamina D no momento da pesquisa. São escassos os dados sobre o gerenciamento dessas complicações em pacientes com HLX, mas há pelos menos seis casos documentados de extração cirúrgica das glândulas paratireoides ⁵. Nefrocalcinose, anormalidades cardiovasculares e hipertensão em pacientes com HLX são raros e considerados efeitos colaterais da terapia convencional ⁵⁸.

Problemas auditivos são mais frequentemente observados em adultos com HLX do que em crianças (48–82% vs. 9%) com perda auditiva neurosensorial, frequentemente requerendo a aquisição de aparelhos auditivos, assim como evitar a exposição ao ruído e o uso de drogas ototóxicas ⁵⁸.

Além desses dados, Seefried *et al.* (2021)⁵ também coletaram publicações que tratam do impacto negativo da HLX na vida e no trabalho dos seus portadores. Um estudo que entrevistou adultos revelou que os pacientes são prejudicados no seu trabalho e tarefas domésticas, bem como sua capacidade de se vestir, fazer compras, lavar roupa e outras atividades da vida diária (Theodore-Oklot C *et al.*, 2018 apud ⁵). Vários estudos registraram a necessidade de dispositivos para mobilidade e/ou modificações domiciliares. Dois terços dos pacientes relataram sentimentos de tristeza ou depressão ⁵.

A incapacidade para o trabalho mostrou-se associada a problemas odontológicos e psicossociais em um estudo retrospectivo com 23 adultos com HLX. Outro estudo observou que o desemprego e aposentadoria precoce eram mais frequentes entre esses pacientes em relação à população geral. Nenhum dos estudos investigou o absenteísmo como consequência da doença. Um estudo sobre saúde dentária sugeriu que o a demanda por cuidados odontológicos de adultos com HLX representa um fardo econômico substancial suportado pelos doentes ⁵.

Segundo Giannini S *et al.* (2021)⁵⁸ a qualidade de vida na HLX é mais impactada nos adultos em comparação com as crianças, pois são mais dependentes de outras pessoas para sua vida diária ou cuidados, assim como são frequentemente sobrecarregados pela utilização e custos de saúde relacionados à doença (cirurgias, problemas odontológicos, visitas a especialistas, uso de analgésicos etc.). Uma grande proporção de pacientes necessita de licenças médicas frequentes devido à fadiga, e muitos deixam seus empregos ou mesmo se aposentam mais cedo, pois não conseguem mais lidar com a dor da HLX. A dor é um dos sintomas mais relevantes da HLX em adultos, levando a dificuldades de deambulação, ficar em pé, sentar por longos períodos ou realizar certos movimentos, variando desde restrições leves até estar confinado a uma cadeira de rodas ⁵⁸.

A progressão da doença, a ocorrência de complicações relacionadas aos sintomas infantis não resolvidos e os potenciais efeitos adversos decorrentes da administração da terapia convencional demandam acompanhamento e monitoramento de pacientes adultos. O seguimento em adultos inclui avaliações clínicas, bioquímicas e radiológicas para ajustar o tratamento ou o regime posológico, tratar os sintomas de início na idade adulta em tempo hábil e equilibrar a cicatrização esquelética com complicações como hiperparatireoidismo e nefrocalcinose ⁵⁸.

Deve ser lembrado que a HLX não afeta, ao menos diretamente, a cognição, o aprendizado e a capacidade intelectual dos portadores, o que faz com que o sofrimento físico e psíquico dessa doença seja profundo. São, portanto, indivíduos cujo potencial econômico é provavelmente reduzido pelas limitações físicas e comprometimento psicológico, que atrapalham o atingimento das suas plenas capacidades.

8.2. Avaliação econômica do uso de burosumabe no tratamento da HLX

Para o desenvolvimento deste estudo foram cumpridas as recomendações contidas nas diretrizes metodológicas publicadas pela CONITEC^{98,99}.

A base para o desenvolvimento da Análise de Custo-Efetividade foi um modelo criado pela Ultragenyx internacional e aplicado previamente em submissões no Reino Unido e outras regiões, porém customizado para refletir, na medida do possível, o cenário brasileiro aplicável à HLX, com foco no SUS. A Análise de Impacto Orçamentário foi criada integralmente no Brasil.

O desenvolvimento do modelo adotou as premissas mencionadas pela Tabela 32.

Tabela 32: Características básicas da avaliação econômica de burosumabe

Item	Opção aplicada
Perspectiva da análise	SUS
Doença	HLX (Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X)
Prevalência	5 casos por milhão de habitantes (vide capítulo 2.3 deste PTC)
Tecnologia sob avaliação	Burosumabe
Comparador	Sais de fósforo e calcitriol por via oral, conforme sugerido pelo PCDT Raquitismo e Osteomalácia (MS Portaria n ^o . 2/2021) ¹⁰⁰
População-alvo	Pacientes adultos (idade ≥18 anos) com HLX confirmada em diagnóstico
Desfechos	▪ Anos de Vida ganhos ▪ QALYs ganhos ▪ ICER por Anos de Vida Ganhos e por QALYs ganhos
Horizonte temporal	60 anos (<i>default</i>) e análise de sensibilidade para 20, 50 e 70 anos
Duração de cada ciclo	6 meses
Taxas de desconto	5% ao ano para custos e desfechos
Fontes de dados	▪ Preços de medicamentos - Burosumabe: preço proposto pela Ultragenyx - Sais de fósforo: pesquisa de preços em farmácias de manipulação - Outros medicamentos: BPS (Banco de Preços em Saúde do MS), se disponíveis ▪ Dados antropométricos e taxas de fraturas da população brasileira com HLX, obtidos no estudo de Vaisbich ML <i>et al.</i> (2024)³⁶ ▪ Natureza e frequência de utilização de recursos em saúde: - Ensaio clínico e estudos observacionais, customizados pela visão de especialistas ▪ Custos dos procedimentos médicos e odontológicos: - DATASUS: SIH/SUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS; e SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS) - Custos de tratamentos endodônticos obtidos a partir do estudo de Merchan LP <i>et al.</i> (2022)¹⁰¹
Entradas do modelo	▪ Idade dos pacientes no início da simulação ▪ Dados de eficácia: probabilidades de transição entre os estados “com fraturas” e “sem fraturas”

	▪ Dados de custos: - Gastos com os medicamentos e as aplicações - Gastos com o acompanhamento dos pacientes - Gastos com o tratamento da dor - Gastos com os dispositivos de apoio à mobilidade - Custos com cirurgias e fraturas - Custos com cuidados terminais ▪ Dados de utilidades: - Escores de utilidade de acordo com a presença de fraturas e os estados de saúde medidos pelos instrumentos WOMAC, BPI e BFI
Modelagem de dados	▪ Análise de Markov ▪ Análises de Sensibilidade Determinística e Probabilística

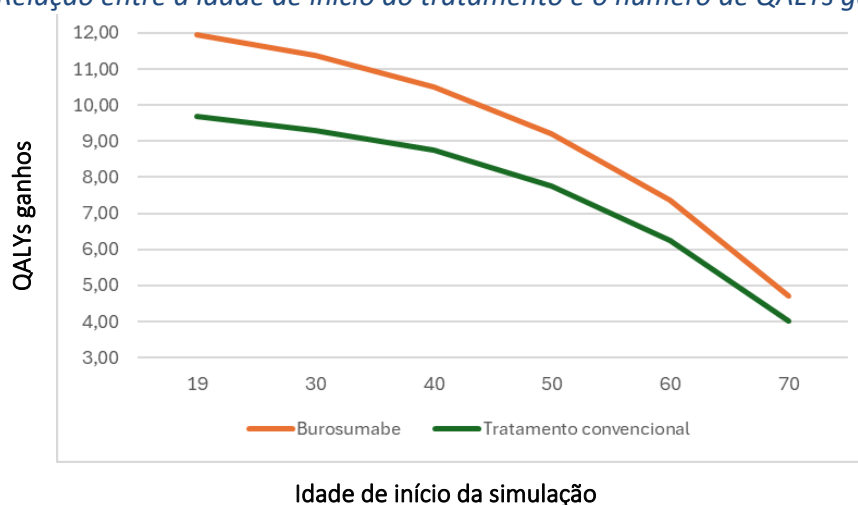
Legendas: BFI = *Brief Fatigue Inventory*; BPI = *Brief Pain Inventory*; CMED = Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; HLX = Hipofosfatemia Ligada ao Cromossomo X; MS = Ministério da Saúde do Brasil; PCDT = Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo; QALY = *Quality-Adjusted Life Years* (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade); SUS = Sistema Único de Saúde; WOMAC = *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*

8.2.1. Dados empregados no modelo

Parâmetros iniciais

A idade definida para o início da simulação no Caso-Base foi 19 anos. Conforme pode ser observado na Figura 27, o ganho de QALYs é diretamente proporcional à precocidade do início do tratamento.

Figura 27: Relação entre a idade de início do tratamento e o número de QALYs ganhos



Obs.: todas as análises foram feitas com um horizonte temporal de 60 anos. QALYs = *Quality-Adjusted Life Years*

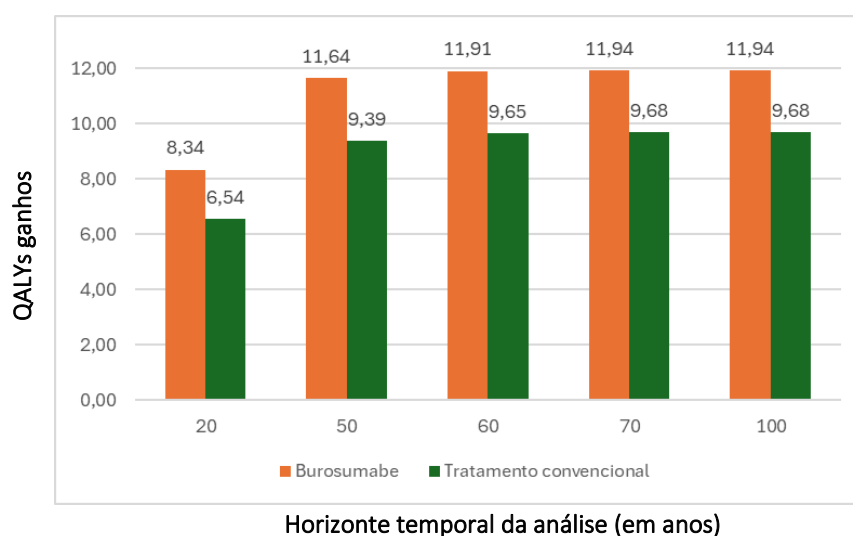
O peso corporal médio dos pacientes brasileiros para esta simulação foi extraído da publicação de Vaisbich ML *et al.* (2023)³⁶, o único estudo que coletou tais dados de uma população genuinamente nacional. Neste estudo (vide item 6.1.1), as médias de altura e do IMC foram de 144,2 ± 12,5 cm e 28,3 ± 6,3 kg/m² no início da avaliação e de 146,4 ± 10,2 cm e 27,4 ± 5,8 kg/m² no final. Aplicando estes valores à fórmula de cálculo do IMC*, observa-se que o peso médio dos pacientes brasileiros foi de 58,9, tanto no início quando no

* Fórmula de cálculo do IMC = peso / altura²

final do estudo publicado, que foi aplicado a esta análise.

O horizonte temporal para esta ACE foi configurado com 60 anos. A razão desta escolha está relacionada com o fato de que a expectativa média de vida da população brasileira é de 75,5 anos, de acordo com dados publicados em 2023 pelo IBGE*. Desta forma, se a idade de início da simulação foi definida como 19 anos, o horizonte temporal permite que a idade dos pacientes se estenda até 79 anos, o que é suficiente para englobar a expectativa de vida média da população. Foram elaboradas simulações adicionais com o uso de horizontes temporais de 20, 50, 70 e 100 anos, porém, conforme pode ser observado na Figura 28, o único valor que interferiu com maior gravidade nos resultados dos QALYs ganhos foi o de 20 anos.

Figura 28: Influência do horizonte temporal nos QALYs ganhos no modelo de ACE



Desfechos clínicos

Entre os pacientes adultos, o desfecho avaliado para medir a efetividade dos tratamentos é a ocorrência de fraturas ósseas. Conforme já foi mencionado, os estados de saúde previstos são “sem fraturas”, “com fraturas” e “morto” e as probabilidades de transição entre estes estados são apresentadas pela Tabela 33. Foi utilizada uma taxa de 63,2% de pacientes com história de fraturas na linha de base, proporção que foi extraída da publicação de Vaisbich ML *et al.* (2024)³⁶, na qual 12 entre 19 pacientes brasileiros (vide Tabela 28) referiram histórico de fraturas (variando de 1 até >10 eventos ao longo da vida). Esse percentual é compatível com publicações de outros autores, tais como: i. Insogna KL *et al.* (2018), que avaliaram 163 pacientes adultos e identificaram que 59% e 11,9% deles apresentavam histórico de fraturas e presença ativa de fraturas, respectivamente⁸⁶; ii. Trombetti A *et al.* (2022), durante a elaboração de um consenso, encontrou entre as publicações avaliadas que até 52% dos pacientes adultos apresentavam história de fraturas (sem descrever as fraturas ativas)¹²; e iii. Skrinar A *et al.* (2019) avaliaram 232 pacientes, observando que 49% tinham história de fraturas (também sem mencionar as fraturas ativas)⁶.

* <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38455-em-2022-expectativa-de-vida-era-de-75-5-anos>, acessado em 28/03/2024

Tabela 33: Probabilidades de transições entre estados de saúde

Opção de tratamento	Probabilidades		
	Fraturas na linha de base ³⁶	Nova fratura	Fratura consolidada
Terapia convencional	63,2%	0,0303	4,8%
Burosumabe		0,0147	45,8%

O risco de morte para cada idade se inicia com os riscos observados para a população em geral (separados por gênero), os quais foram extraídos de publicações do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) ^{102,103}. Riscos adicionais de mortalidade foram coletados de um estudo realizado por Klop *et al.* (2017) ¹⁰⁴, relativos a indivíduos com idade acima de 50 anos que sofrem uma fratura, para os quais se aplica um risco relativo adicional de 4,32 para as taxas de mortalidade entre homens e de 2,73 entre mulheres.

Desfechos de utilidade

Foi assumido que os escores de utilidade são afetados pela ocorrência de fraturas e pelo seu tratamento. Reduções por desutilidade foram consideradas para cada evento de fratura que os pacientes sofreram ^{18,105}. Além disso, presumiu-se que os pacientes tratados com burosumabe obtêm ganhos de utilidade com base nos benefícios medidos pelo WOMAC do estudo CL303 ¹⁰⁶.

Em adultos, o valor do escore geral de utilidade na vigência da HLX é 0,648, com base em um estudo de Forestier-Zhang L *et al.* 2016 ¹⁸. Além disso, o modelo assumiu que um paciente com fraturas incorre em desutilidade adicional de -0,108, com base na publicação de Kanis JA *et al.* (2004) ¹⁰⁵ e é aplicado no primeiro ano após cada evento de fratura.

O modelo também adiciona um benefício adicional de 0,044 QALY a cada ciclo, dado que foi obtido pela análise de dados do WOMAC no ensaio CL303 ¹⁰⁶. As pontuações do WOMAC para rigidez, função física e dor foram convertidas para escores de EQ-5D usando um algoritmo de conversão publicado por Wailoo A *et al.* (2014) ¹⁰⁷ (Tabela 34).

Tabela 34: Escores e benefícios obtidos para a QALY pelo tratamento com burosumabe

Momento da avaliação	Escore WOMAC			Escore EQ-5D	Benefício adicional em QALYs, por ciclo
	Rigidez	Função física	Dor		
Valores basais	64,71	50,79	50,67	0,523	0,044
Semana 48	45,3	38,4	37,5	0,603	

Custo médicos

Além dos medicamentos analisados comparativamente, este modelo também incluiu custos relativos a acompanhamento, tratamento da dor, dispositivos para apoio à mobilidade, tratamento de fraturas ósseas, cirurgias, tratamentos odontológicos e custos assistenciais para pacientes terminais.

Embora tais itens sejam os mesmos para ambos os grupos (burosumabe e terapia convencional), as frequências de ocorrência dos eventos diferem de acordo com o tratamento e o ciclo.

Os custos relacionados a EAs não foram considerados, uma vez que a maioria dos EAs relatados nos ensaios eram manifestações comuns à HLX e não levaram ao uso significativo de recursos.

8.2.2. Gastos com medicamentos usados no tratamento da HLX

No SUS, o tratamento atualmente preconizado para pacientes adultos com HLX é baseado no uso de cápsulas ou solução oral com sais de fósforo, associado ou não ao calcitriol (vitamina D ativa).

Sais de fósforo:

Não existem preparações comerciais de fósforo (monodroga) para uso oral no Brasil, o que leva à necessidade de buscar a aquisição através de farmácias de manipulação. O PCDT Raquitismo e Osteomalácia, regulamentado pela Portaria nº 2/2021 do Ministério da Saúde ²⁴, sugere as seguintes formulações para uso de rotina:

Tabela 35 PCDT Raquitismo e Osteomalácia: Formulações com fosfato para o tratamento das hipofosfatemias

Componente	Solução Fosfatada 15 mg de fósforo/mL	Cápsulas de Fósforo 250 mg de fósforo/unid.
Fosfato de sódio monobásico	11,55 g	130 mg
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	55,6 g	852 mg
Fosfato de potássio monobásico		155 mg
Excipiente		qsp 1 cápsula
Xarope simples	300 mL	
Solução conservante	10 mL	
Essência	1 mL	
Água destilada	1.000 mL	

Legenda: qsp = quantidade suficiente para

Para identificar o preço de preparações desse tipo, fizemos uma pesquisa de preços em farmácias de manipulação e, apesar das restrições encontradas para obter orçamentos (a maioria dos estabelecimentos se recusou a fornecer orçamentos, parte deles porque não dispunha dos ingredientes e outra parte porque exigiu receita médica e confirmação da necessidade terapêutica), conseguimos obter o preço de R\$ 127,77 para o fornecimento de 1 litro de solução fosfatada e de R\$ 117,00 para 100 cápsulas de fósforo. Por simples regra de 3, calculamos que 1 mg de fósforo custará R\$ 0,0085 na apresentação líquida e R\$ 0,0047 para a apresentação em cápsulas. Foi assumido que os pacientes adultos darão preferência à apresentação na forma de cápsulas.

As doses recomendadas de fósforo sugeridas pelo PCDT Raquitismo e Osteomalácia para o tratamento de formas de raquitismo decorrentes da perda urinária aumentada de fósforo são de 30 a 60 mg/kg/dia de fósforo elementar. Tais doses devem ser particionadas em quatro a seis administrações por dia, com intervalo de cerca de 1 a 2 horas entre a administração do fosfato e a ingestão de leite ²⁴.

Considerando o preço por miligrama em cada cápsula de fosfato (R\$ 0,0047) e a faixa de peso corporal definida acima, foi estimado o custo médio diário para um paciente que faça uso contínuo de cápsulas de fósforo, elaboradas conforme apresentado anteriormente, resultando nos valores da Tabela 36.

Tabela 36: Estimativa de gastos para o tratamento de reposição de fósforo em adultos com HLX

Peso (Kg)	30 mg/Kg/dia			60 mg/Kg/dia		
	Dose diária (mg)	Gasto diário	Gasto anual	Dose diária (mg)	Gasto diário	Gasto anual
40	1.200	R\$ 5,64	R\$ 2.058,60	2.400	R\$ 11,28	R\$ 4.117,20
50	1.500	R\$ 7,05	R\$ 2.573,25	3.000	R\$ 14,10	R\$ 5.146,50
60	1.800	R\$ 8,46	R\$ 3.087,90	3.600	R\$ 16,92	R\$ 6.175,80
70	2.100	R\$ 9,87	R\$ 3.602,55	4.200	R\$ 19,74	R\$ 7.205,10
80	2.400	R\$ 11,28	R\$ 4.117,20	4.800	R\$ 22,56	R\$ 8.234,40
90	2.700	R\$ 12,69	R\$ 4.631,85	5.400	R\$ 25,38	R\$ 9.263,70
100	3.000	R\$ 14,10	R\$ 5.146,50	6.000	R\$ 28,20	R\$ 10.293,00
110	3.300	R\$ 15,51	R\$ 5.661,15	6.600	R\$ 31,02	R\$ 11.322,30

Cumpra-se mencionar que os valores apresentados pela Tabela 36 servem apenas para observar o custo de aquisição do fósforo oral que pode precisar ser absorvido pelos pacientes, uma vez que não consta que o SUS forneça esse medicamento (assim como não existe um produto industrializado que contenha sais de fósforo em monodroga). Fizemos buscas nos sites BPS ⁴⁶ e *Painel de Preços* do Ministério da Gestão e Inovação em Serviços Públicos *, sem localizar nenhuma aquisição de algum medicamento contendo fósforo ou fosfatos. Nos modelos farmacoeconômicos relacionados a este estudo, o custo gerado pela utilização de medicamentos à base de sais de fósforo é calculado pelo valor por miligrama e relacionado ao peso dos pacientes, aplicando as devidas análises de sensibilidade.

Calcitriol

Tratando do calcitriol, foi possível empregar dados relativos a medicamentos industrializados disponíveis no mercado farmacêutico, cujos preços estão disponíveis nas tabelas da CMED ¹⁰⁸ e também puderam ser localizados em aquisições governamentais no site BPS ⁴⁶.

Tabela 37: Preços apurados para a aquisição de calcitriol – BPS e CMED

DADOS COLETADOS DO BPS - BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE ⁴⁶ (período de setembro de 2022 até março de 2024)				
Descrição CATMAT: BR0271101 – CALCITRIOL, CONCENTRAÇÃO:0,25 MCG				
Fabricante	Nome Instituição	Qtd adquirida	Preço unitário	Valor total
GERMED	SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE – SP	16.742.958	R\$ 0,680	R\$ 11.385.211,44
GERMED	CONSORCIO INTERMUNICIPAL CATARINENSE-CIMCATARINA	20.280	R\$ 1,000	R\$ 20.280,00
GERMED	TOCANTINS SECRETARIA DE ESTADO DE SAUDE	960	R\$ 1,260	R\$ 1.209,60
ASPEN PHARMA	TOCANTINS SECRETARIA DE ESTADO DE SAUDE	55.380	R\$ 1,900	R\$ 105.222,00
GERMED	MUNICIPIO DE BROTAS	1.080	R\$ 2,764	R\$ 2.985,44
EMS SIGMA	MUNICIPIO DE ITAI	2.000	R\$ 2,890	R\$ 5.780,00
Valores totais (média do preço unitário)		16.822.658	R\$ 1,75*	R\$ 11.520.688,48
Médias ponderadas			por cápsula	R\$ 0,68
			por mcg	R\$ 2,74

* <https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>

DADOS DA LISTA CMED DE PREÇOS MÁXIMOS PARA COMPRAS GOVERNAMENTAIS – PMVG 18% ¹⁰⁸ (publicada em 16/04/2024)				
Calcitriol – apresentação: cápsulas de gelatina mole com 0,25 mcg				
Laboratório	Produto	Unidades por embalagem	PMVG 18%	Preço unitário
BELFAR	ROCALTROL	30	R\$ 111,99	R\$ 3,73
GERMED	SIGMATRIOL	30	R\$ 105,97	R\$ 3,53
GERMED	SIGMATRIOL	90	R\$ 309,27	R\$ 3,44
ASPEN PHARMA	OSTRIOL	30	R\$ 76,45	R\$ 2,55
			Médias	Por cápsula Por mcg
				R\$ 3,31*
				R\$ 13,25

* = Médias aritméticas simples, apenas para comparação

Obs.: A escolha do valor de 18% para a tributação de ICMS deveu-se ao fato de este percentual é o mais frequente entre os Estados e a população de São Paulo possivelmente é a mais representativa para o volume de aquisições

As doses recomendadas de calcitriol sugeridas pelo PCDT Raquitismo e Osteomalácia para o tratamento de raquitismo hipofosfatêmico secundário ao excesso de FGF-23, a dose preconizada de calcitriol é de 0,03 a 0,07 mcg/kg/dia, em uma ou duas tomadas diárias por via oral ²⁴.

Tabela 38: Estimativa de gastos para o tratamento com calcitriol em adultos com HLX

Peso (Kg)	0,03 mcg/kg/dia				0,07 mcg/kg/dia			
	Dose diária (mcg)	Cápsulas	Gasto diário	Gasto anual	Dose diária (mcg)	Cápsulas	Gasto diário	Gasto anual
BASE: PREÇOS POR CÁPSULA SEGUNDO O BPS - BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE ⁴⁶ (Tabela 37)								
40	1,2	5	R\$ 3,26	R\$ 1.191,36	2,8	11	R\$ 7,62	R\$ 2.779,84
50	1,5	6	R\$ 4,08	R\$ 1.489,20	3,5	14	R\$ 9,52	R\$ 3.474,80
60	1,8	7	R\$ 4,90	R\$ 1.787,04	4,2	17	R\$ 11,42	R\$ 4.169,76
70	2,1	8	R\$ 5,71	R\$ 2.084,88	4,9	20	R\$ 13,33	R\$ 4.864,72
80	2,4	10	R\$ 6,53	R\$ 2.382,72	5,6	22	R\$ 15,23	R\$ 5.559,68
90	2,7	11	R\$ 7,34	R\$ 2.680,56	6,3	25	R\$ 17,14	R\$ 6.254,64
100	3,0	12	R\$ 8,16	R\$ 2.978,40	7,0	28	R\$ 19,04	R\$ 6.949,60
110	3,3	13	R\$ 8,98	R\$ 3.276,24	7,7	31	R\$ 20,94	R\$ 7.644,56
BASE: PREÇOS POR CÁPSULA SEGUNDO A LISTA DA CMED – PMVG 18% ¹⁰⁸ (Tabela 37)								
40	1,2	5	R\$ 15,26	R\$ 5.571,36	2,8	11	R\$ 35,62	R\$ 12.999,84
50	1,5	6	R\$ 19,08	R\$ 6.964,20	3,5	14	R\$ 44,52	R\$ 16.249,80
60	1,8	7	R\$ 22,90	R\$ 8.357,04	4,2	17	R\$ 53,42	R\$ 19.499,76
70	2,1	8	R\$ 26,71	R\$ 9.749,88	4,9	20	R\$ 62,33	R\$ 22.749,72
80	2,4	10	R\$ 30,53	R\$ 11.142,72	5,6	22	R\$ 71,23	R\$ 25.999,68
90	2,7	11	R\$ 34,34	R\$ 12.535,56	6,3	25	R\$ 80,14	R\$ 29.249,64
100	3,0	12	R\$ 38,16	R\$ 13.928,40	7,0	28	R\$ 89,04	R\$ 32.499,60
110	3,3	13	R\$ 41,98	R\$ 15.321,24	7,7	31	R\$ 97,94	R\$ 35.749,56

Obs.: a coluna “cápsulas” se refere à aproximação matemática do número de cápsulas de 0,25 mcg que é mais próximo da dose diária necessária a cada indivíduo, com base no seu peso corporal.

Diferente dos sais de fósforo, o calcitriol está disponível tanto no comércio farmacêutico quanto na RENAME 2022 (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, sob o código ATC A11CC04, listada no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) ¹⁰⁹. Desta forma, o acesso dos pacientes de HLX estará garantido pelo SUS; os valores da Tabela 38 são apresentados para oferecer a percepção de qual poderia ser o gasto de um indivíduo se ele deixasse de ter a cobertura do nosso sistema público.

Da mesma forma como ocorre com os cálculos da reposição de sais de fósforo, o modelo econômico calcula o custo de utilização do calcitriol em uma base do preço por micrograma em relação ao peso dos pacientes, aplicando as devidas análises de sensibilidade.

Calcimiméticos

Conforme foi mencionado no item 2.6 deste PTC, o uso de calcimiméticos (p.ex., cinacalcete) é sugerido por várias publicações para o tratamento do hiperparatireoidismo, mas não é citado pelo PCDT Raquitismo e Osteomalácia ²⁴. Caso o fosse, o seu custo de utilização seria de R\$ 11,82 por comprimido com 30 mg (ou R\$ 354,60 por mês, para a dose de 30 mg/dia) para o SUS ⁴⁶ (ou cerca de R\$ 620,36 por mês para a aquisição individual em farmácias ¹¹⁰). Este medicamento não foi incluído na modelagem.

Burosumabe

Em relação ao burosumabe, no presente modelo utilizamos os preços propostos pela Ultragenyx para o produto Crysvita® nesta submissão.

É de se observar que os preços por miligrama de burosumabe são iguais para todas as apresentações.

Tabela 39: Preços de Crysvita (burosumabe) para cada apresentação comercial

Apresentação	Preço proposto	
	Preço por frasco	Preço proposto por mg
Crysvita® 10mg	R\$ 12.553,84	R\$ 1.255,38
Crysvita® 20mg	R\$ 25.107,68	
Crysvita® 30mg	R\$ 37.661,52	

Obs.: todos os preços referem-se à solução injetável em frasco-ampola contendo 1 mL

A dose preconizada de burosumabe para adultos (≥ 18 anos) é de 1 mg/kg de peso em pacientes adultos. Esta premissa foi usada para a elaboração da Tabela 40, à qual estima os custos por dose para a utilização de burosumabe, em uma base do peso corporal. Para o cálculo do custo anual, foi considerado que a posologia prevê uma dose a cada 4 semanas, o que permite estimar que sejam necessárias 13 doses por ano.

Tabela 40: Estimativa de gastos para os tratamentos com burosumabe, estratificados por peso corporal

Peso	Dose (mg)	Base: preço proposto	
		R\$ 1.255,38 / mg	
		Preço por dose	Preço por ano
40	40	R\$ 50.215,20	R\$ 652.797,60
50	50	R\$ 62.769,00	R\$ 815.997,00
60	60	R\$ 75.322,80	R\$ 979.196,40
70	70	R\$ 87.876,60	R\$ 1.142.395,80
80	80	R\$ 100.430,40	R\$ 1.305.595,20
90	90	R\$ 112.984,20	R\$ 1.468.794,60
100	100	R\$ 125.538,00	R\$ 1.631.994,00
110	110	R\$ 138.091,80	R\$ 1.795.193,40

Para os pacientes adultos, existe a possibilidade (prevista na bula aprovada pela ANVISA ²⁸ e que foi empregada nos ensaios clínicos do burosumabe) de que as doses sejam arredondadas para os 10 mg mais próximos (para cima ou para baixo). Esses ajustes são realizados automaticamente no modelo econômico. Uma vez que os preços por miligrama de burosumabe são iguais para as três apresentações de Crysvita®, essa flexibilidade resulta em um aproveitamento integral das doses contidas em cada frasco-ampola.

A cada aplicação de burosumabe, deve ser considerada a necessidade de uma aplicação, envolvendo materiais para administração subcutânea (seringa de 1 mL e duas agulhas – uma para aspirar e uma para a injeção propriamente dita) e o tempo de trabalho da enfermagem. Estes custos são baixos, mesmo se considerarmos o preço que seria pago por um paciente para a compra individual, e ainda mais baixos se considerados os valores pagos pelo SUS. No comércio farmacêutico em geral, uma seringa de 1 mL, com agulha, é vendida pelo preço aproximado de R\$ 3,00 a 4,00, pressupondo-se que os pacientes irão praticar a autoadministração do medicamento. Para o SUS, uma busca no site BPS ⁴⁶ (período entre agosto de 2022 e março de 2024) mostrou que o conjunto formado por uma seringa de 1 ml e duas agulhas (calibre 25G) teve um custo médio de R\$ 0,37. Caso os pacientes precisem utilizar o serviço público de saúde para a aplicação de cada dose, o custo do trabalho de enfermagem não implica em valores adicionais para o SUS, uma vez que os serviços de enfermagem não são reembolsados. Assim sendo, o valor passível de ser agregado ao uso do burosumabe, a cada ano de tratamento, seria de aproximadamente R\$ 39,00 a R\$ 52,00 para a aquisição individual e de R\$ 4,81 para a aplicação em unidades de saúde do SUS.

O modelo farmacoeconômico de ACE prevê a possibilidade e utiliza dados sobre ajustes de dose do burosumabe, ou mesmo a sua interrupção, tendo como base as observações do estudo clínico CL303. As proporções de pacientes que descontinuam o tratamento com o burosumabe foram obtidas com dados oriundos do ensaio CL303, com um valor médio de 4,1% (variando de 1,5% a 6,0%) ¹⁰⁶. Por premissa, os pacientes que descontinuam o burosumabe passam a utilizar a terapia convencional, com as mesmas eficácias, utilidades e custos ¹¹¹.

O modelo de ACE prevê, ainda, que em um prazo de 10 anos o preço do burosumabe irá se reduzir em 30%, devido à competição com produtos genéricos e novas moléculas entrantes para o tratamento da HLX.

8.2.3. Custos com cirurgias e endodontia

Foi encontrada pouca informação em bancos de dados sobre os padrões de cuidados realizados no Brasil para os pacientes com HLX. As informações disponíveis no DATASUS referem-se ao CID-10 do grupo E83.3 – *Distúrbios do metabolismo do fósforo*, o qual inclui não apenas a hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, mas também outros distúrbios que são caracterizados por alterações no metabolismo do fósforo. Desta forma, os demais cuidados que cercam a HLX serão apresentados em conformidade com práticas publicadas em periódicos e referendadas por especialistas.

A HLX cursa com necessidades médicas diretas que podem ser agrupadas em:

- Acompanhamento: consultas médicas, exames bioquímicos e de imagem para o controle dos efeitos do tratamento;
- Cirurgias para correção de distúrbios morfológicos ósseos;
- Tratamento de fraturas;
- Tratamentos odontológicos, pois os indivíduos acometidos pela HLX têm uma frequência elevada de cáries e abscessos dentários;
- Cuidados com a dor e mobilidade, englobando tratamento fisioterápico, medicamentos analgésicos e dispositivos de apoio (cadeiras de rodas e muletas).

Tratamentos odontológicos

Os custos de tratamentos endodônticos (tratamento de canal dental) foram extraídos da publicação de Merchan LP *et al.* (2022)¹⁰¹, que elaboraram um estudo de microcusteio relativo aos tratamentos de canal em dentes com 1, 2 e ≥3 raízes, em pacientes com idade ≥12 anos, que haviam sido referidos a um centro

de especialidades do SUS. O objetivo principal desse estudo foi comparar três técnicas de tratamento endodôntico (manual, rotatória e reciprocante*), em termos de seus custos, fundamentando-se na mensuração e monetização de itens de custos diretos (recursos humanos, materiais, instrumentos e equipamentos), distribuídos entre tratamentos uni, bi e trirradiculares. Os valores unitários para cada metodologia são descritos pela Tabela 41.

Tabela 41 Merchan 2022: Custo estimado para tratamentos endodônticos, por evento

Número de canais	Manual	Rotatória	Reciprocante
Unirradicular	R\$ 133,12	R\$ 135,73	R\$ 128,28
Birradicular	R\$ 138,61	R\$ 155,93	R\$ 154,61
Trirradicular	R\$ 165,01	R\$ 163,48	R\$ 191,44

Para calcular o custo médio a ser aplicado no modelo, o primeiro passo foi identificar os números de procedimentos endodônticos uni-, bi- e trirradiculares, tendo como base apenas o ano de 2022. Tais números são apresentados pela Tabela 42. A esses números foram aplicados os valores de custo unitário estimados por Merchan LP *et al.* (2022)¹⁰¹, usando-se os valores da técnica rotatória, a qual parece ser a mais comumente utilizada no Brasil.

Tabela 42: Frequências e custos médios de tratamentos endodônticos

Procedimento	Valor unitário	Número de eventos	Valor total
Tratamento endodôntico em dente permanente unirradicular	R\$ 135,73	150.875	R\$ 20.478.263,75
Tratamento endodôntico em dente permanente com 2 raízes	R\$ 155,93	194.341	R\$ 30.303.592,13
Tratamento endodôntico em dente permanente com 3 ou mais raízes	R\$ 163,48	169.066	R\$ 27.638.909,68
	Totais	514.282	R\$ 78.420.765,56

Fonte: ¹⁰¹

Usando uma análise de médias ponderadas pela frequência de eventos para tratamentos uni-, bi- e trirradiculares, foi obtido um valor médio de R\$ 152,49 por cada tratamento endodôntico.

Por último, considerando que os autores do estudo referido mencionaram que as radiografias odontológicas eram realizadas à parte, incluímos o preço de R\$ 1,86 para cada evento, usando o valor do SIGTAP⁴⁵ para o procedimento 0204010187 RADIOGRAFIA PERI-APICAL INTERPROXIMAL (BITE-WING). Dessa junção, surgiu o valor de R\$ 154,34, que foi aplicado ao modelo de ACE.

Tratamentos de fraturas ósseas

Para identificar os custos de tratamento de fraturas ósseas, a ausência de publicações versando sobre os custos reais de cirurgias e tratamentos ambulatoriais, fez com que buscássemos os dados do DATASUS.

Os padrões de tratamento ambulatorial e cirúrgico para fraturas em ossos longos foram identificados com base em algumas publicações científicas [p.ex., ^{13,25,63}], assim como dados obtidos pela Ultragenyx a partir de organizações de saúde no Canadá e Reino Unido e opiniões de especialistas, os quais permitiram compor um conjunto de procedimentos médicos que parecem ser comuns às fraturas observadas em

* Para mais informações, vide Freitas CBV *et al.* Sistemas endodônticos rotatórios contínuos x reciprocantes: revisão de literatura. *Arch Health Invest*, 2018. 7. <https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArchHI/article/view/3785>

pacientes com HLX. As descrições desses procedimentos foram pesquisadas à luz daqueles que são oferecidos no SUS, através de análise das descrições disponíveis nas tabelas do sistema SIGTAP ⁴⁵.

Os procedimentos cuja descrição correspondia, ou melhor se assemelhava, àqueles identificados anteriormente foram então pesquisados em um banco de dados interno com cerca de 600 Gb coletados dos arquivos de acesso público do DATASUS, a partir dos subsistemas SIA/SUS ⁴⁴ (assistência ambulatorial) e SIH/SUS ⁴³ (assistência hospitalar), relativos aos anos 2018 até 2022. Esses dados foram processados em nuvem (AWS – *Amazon Web Services*), com o uso de códigos/descrições dos procedimentos conforme o SIGTAP, como chaves de seleção, isolando os dados de pacientes com idades ≥ 18 anos, sem restrições quanto ao gênero. Foi tentada a identificação seletiva de pacientes que apresentassem, em seus registros, a classificação do CID-10 E83.3 – *Distúrbios do metabolismo do fósforo*, mas os resultados foram pouco aproveitáveis, o que nos levou a usar a amostragem total.

Tais dados foram coletados e processados para identificar os custos médios, ponderados pela frequência de registros identificados e separados por idades em duas faixas: menos de 65 anos e ≥ 65 anos, assumindo-se a premissa de que essa faixa de idade apresenta uma maior propensão a complicações e custos. Os valores apurados são apresentados pela Tabela 43 para artroplastias de quadril e joelho. Os custos com fraturas de ossos longos mostraram dois tipos de custos: ambulatoriais e cirúrgicos, que são apresentados de acordo com a divisão de idades acima mencionada pela Tabela 44 (para pacientes com idade < 65 anos) e pela Tabela 45 (para pacientes com idade ≥ 65 anos), cujos tratamentos matemáticos são diferentes no modelo de ACE em termos de frequências e desfechos.

A Tabela 46 apresenta os dados coletados no SIA/SUS (Sistema de Informações Ambulatoriais) ⁴⁴ para os casos de assistência médica a fraturas, também separados por grupos de idades – de 18 até 64 e ≥ 65 anos.

O que chamou a atenção nesses dados ambulatoriais foi a porcentagem de registros que não relataram a idade do paciente, que representaram cerca de 26% dos eventos atendidos para o procedimento 0301060100 - ATENDIMENTO ORTOPÉDICO COM IMOBILIZAÇÃO PROVISÓRIA e 36% para 0303090200 - TRATAMENTO CONSERVADOR DE FRATURA EM MEMBRO INFERIOR COM IMOBILIZAÇÃO. Além do estranhamento com a frequência de casos com falta de relato da idade, observa-se que os valores médios reembolsados para os eventos sem registro de idade mostraram-se de 20 até 40 vezes superiores às médias dos registros com idades reportadas (Tabela 46).

Para os tratamentos de fraturas, esse fenômeno influenciou profundamente os cálculos das médias de custos ponderadas pela frequência de eventos. No entanto, optamos por manter os valores médios da forma como foram calculados, primeiro porque – salvo informação em contrário – esses valores foram pagos pelo SUS, mas também porque a baixa frequência de novas fraturas no modelo de Análise de Custo-Efetividade (vide Tabela 33 e Tabela 48) faz com que as variações desse valor tenham pouco efeito nos valores do ICER (foram realizadas simulações aplicando diferentes valores de reembolso), o qual é muito mais influenciado pelo número de fraturas do que pelo valor pago pelo tratamento delas.

As frequências pelas quais esses procedimentos são executados são apresentadas pela Tabela 48.

Tabela 43: Número de casos e valores de reembolso apurados para artroplastias de quadril e joelho no SUS para indivíduos >18 anos - 2018 a 2022

Ano	2018		2019		2020		2021		2022	
Procedimento	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)
0408040041 - ARTROPLASTIA DE QUADRIL (NÃO CONVENCIONAL)	65	2.995,82	71	4.529,92	55	3.566,14	48	4.753,42	82	3.762,00
0408040050 - ARTROPLASTIA PARCIAL DE QUADRIL	8.181	3.993,72	8.403	4.098,60	7.664	4.133,13	8.039	4.117,71	9.323	4.226,47
0408040068 - ARTROPLASTIA TOTAL DE CONVERSÃO DO QUADRIL	504	4.884,97	458	5.275,50	290	4.900,08	282	4.974,03	387	5.066,27
0408040076 - ARTROPLASTIA DE REVISÃO OU RECONSTRUÇÃO DO QUADRIL	1.953	4.945,12	1.991	4.772,67	1.393	4.441,44	1.547	4.686,00	2.235	4.912,73
0408040084 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DO QUADRIL CIMENTADA	4.132	3.800,59	3.801	3.803,78	2.876	3.642,79	2.898	3.595,94	3.810	3.867,46
0408040092 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DO QUADRIL NÃO CIMENTADA / HÍBRIDA	10.119	4.953,64	10.696	5.093,93	7.475	4.992,35	7.666	5.049,13	12.903	5.263,95
Artroplastia de quadril	Número de eventos em 5 anos		119.347		Valor médio ponderado		R\$ 4.441,24			
0408050047 - ARTROPLASTIA DE JOELHO (NAO CONVENCIONAL)	18	2.116,23	32	3.153,73	35	3.147,00	15	2.765,01	36	3.546,59
0408050055 - ARTROPLASTIA TOTAL DE JOELHO - REVISAO / RECONSTRUCAO	735	5.218,43	891	6.718,17	523	6.689,55	449	6.740,16	798	7.099,60
0408050063 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DO JOELHO	7653	3.467,42	8581	4.217,66	4040	4.175,19	3997	4.257,78	8715	4.438,09
0408050071 - ARTROPLASTIA UNICOMPARTIMENTAL PRIMARIA DO JOELHO	29	1.938,39	18	3.024,68	12	2.786,91	13	3.174,47	12	3.168,29
Artroplastia de joelho	Número de eventos em 5 anos		36.602		Valor médio ponderado		R\$ 4.288,25			

Obs.: N = número de eventos; valores unitários médios por cada ano e procedimento; as médias ponderadas foram calculadas pela divisão dos gastos totais (não apresentados nesta planilha) pela soma do N de eventos

Tabela 44: Número de casos e valores de reembolso apurados para tratamentos cirúrgicos de fraturas de ossos longos e pseudartroses no SUS em pacientes com idade <65 anos – 2018 a 2022

Código SIGTAP	Descrição do procedimento	Anos									
		2018		2019		2020		2021		2022	
		No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)
0408050500	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA DA DIÁFISE DA TÍBIA	27.498	1.753,05	28.233	1.798,30	28.270	1.794,05	28.595	1.793,42	29.357	1.812,49
0408050519	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA DA DIÁFISE DO FÊMUR	12.246	2.153,51	12.455	2.230,81	12.582	2.206,24	12.477	2.221,00	12.765	2.315,54
0408050543	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA DO PILÃO TIBIAL	5.292	1.079,39	5.758	1.065,92	5.979	1.069,03	6.128	1.091,15	6.627	1.101,66
0408050551	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA DO PLANALTO TIBIAL	11.094	906,62	11.783	924,43	12.242	909,72	12.522	897,48	12.999	889,92
0408050586	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA INTERCONDILEANA / DOS CÔNDILOS DO FÊMUR	957	1.083,08	1.008	1.167,30	1.011	1.115,34	959	1.099,17	1.049	1.086,20
0408050608	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA LESÃO FISÁRIA DISTAL DE TÍBIA	1.051	1.178,40	1.188	1.237,60	1.048	1.190,23	961	1.132,08	1.071	1.185,02
0408050616	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA SUBTROCANTERIANA	2.067	1.923,56	2.257	1.927,12	2.254	1.948,64	2.317	1.958,14	2.375	2.034,81
0408050624	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA SUPRACONDILEANA DO FÊMUR (METÁFISE DISTAL)	2.433	2.109,26	2.429	2.096,62	2.388	1.990,68	2.392	2.023,18	2.432	2.062,43
0408050632	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA TRANSTROCANTERIANA	4.740	2.228,84	4.992	2.253,21	4.933	2.259,70	4.924	2.284,92	5.523	2.358,64
0408050799	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO / PERDA ÓSSEA DA DIÁFISE DO FÊMUR	973	1.469,04	973	1.535,75	665	1.597,11	723	1.539,15	815	1.538,26
0408050802	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO / PERDA ÓSSEA DA REGIÃO TROCANTERIANA	94	1.608,77	97	1.520,65	76	1.791,63	50	1.841,52	65	1.735,94
0408050810	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO / PERDA ÓSSEA DO COLO DO FÊMUR	112	1.783,73	144	1.927,59	131	1.636,90	124	1.444,26	149	1.581,52
0408050837	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO / PERDA ÓSSEA METÁFISE DISTAL DO FÊMUR	366	1.751,35	353	1.685,07	267	1.918,15	320	1.704,07	297	1.784,74
0408050853	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE CONGÊNITA DA TÍBIA	76	1.338,90	69	1.209,26	40	1.259,25	57	1.269,28	62	1.161,39
0408050861	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO / PERDA ÓSSEA DA DIÁFISE TIBIAL	2.515	1.493,54	2.556	1.543,90	1.916	1.541,50	1.953	1.535,94	2.083	1.526,94
0408050870	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO / PERDA ÓSSEA DA METÁFISE TIBIAL	645	1.407,75	683	1.505,51	627	1.561,60	677	1.525,08	762	1.494,92

Obs.: os valores apresentados nas colunas “Valor R\$” referem-se ao valor médio para cada procedimento e para cada ano, calculados com os dados coletados do sistema SIH/SUS⁴³

Tabela 45: Número de casos e valores de reembolso apurados para tratamentos cirúrgicos de fraturas de ossos longos e pseudartroses no SUS em pacientes com idade ≥65 anos — 2018 a 2022

Código SIGTAP	Descrição do procedimento	Anos									
		2018		2019		2020		2021		2022	
		No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)
0408050500	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA DA DIÁFISE DA TÍBIA	1.578	1.972,77	1.720	1.957,59	1.657	1.923,47	1.671	1.874,09	1.936	1.993,30
0408050519	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA DA DIÁFISE DO FÊMUR	3.112	2.491,26	3.190	2.555,50	3.102	2.453,27	3.252	2.412,39	3.885	2.531,78
0408050543	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA DO PILÃO TIBIAL	486	1.292,81	528	1.251,96	559	1.120,85	650	1.255,00	717	1.212,29
0408050551	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA DO PLANALTO TIBIAL	962	1.065,31	1.048	1.006,70	944	1.044,48	1.066	1.060,25	1.230	1.016,15
0408050586	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA INTERCONDILEANA / DOS CÔNDILOS DO FÊMUR	311	1.523,06	334	1.381,87	351	1.408,86	380	1.570,03	386	1.572,65
0408050608	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA LESÃO FISÁRIA DISTAL DE TÍBIA	86	1.101,24	83	1.408,07	88	1.206,18	84	1.335,23	117	1.291,97
0408050616	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA SUBTROCANTERIANA	3.006	2.386,77	3.430	2.380,50	3.432	2.341,82	3.537	2.394,77	3.805	2.503,39
0408050624	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA SUPRACONDILEANA DO FÊMUR (METÁFISE DISTAL)	1.152	2.499,03	1.152	2.441,91	1.027	2.477,41	1.091	2.386,17	1.231	2.440,74
0408050632	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE FRATURA TRANSTROCANTERIANA	19.032	2.673,69	20.432	2.713,83	20.734	2.667,99	20.785	2.668,22	24.822	2.873,24
0408050799	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO / PERDA ÓSSEA DA DIÁFISE DO FÊMUR	98	2.009,88	107	1.901,90	80	1.855,33	64	1.852,28	109	1.910,85
0408050802	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO / PERDA ÓSSEA DA REGIÃO TROCANTERIANA	72	2.311,39	83	1.993,05	52	2.903,43	39	1.922,90	54	2.050,21
0408050810	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO / PERDA ÓSSEA DO COLO DO FÊMUR	68	2.708,35	111	2.214,15	94	2.748,05	98	2.745,56	171	2.237,83
0408050837	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO / PERDA ÓSSEA METÁFISE DISTAL DO FÊMUR	71	2.025,87	76	2.207,63	49	1.747,65	76	1.890,70	94	2.229,87
0408050853	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE CONGÊNITA DA TÍBIA	3	1.881,05	4	1.161,14	7	1.068,51	5	955,25	5	1.290,03
0408050861	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO / PERDA ÓSSEA DA DIÁFISE TIBIAL	152	1.645,34	172	1.695,04	118	1.777,12	119	1.731,76	132	1.540,00
0408050870	TRATAMENTO CIRÚRGICO DE PSEUDARTROSE / RETARDO DE CONSOLIDAÇÃO/ PERDA ÓSSEA DA METÁFISE TIBIAL	56	1.408,20	60	1.636,20	59	1.766,72	58	1.786,75	63	1.522,78

Obs.: os valores apresentados nas colunas “Valor R\$” referem-se ao valor médio para cada procedimento e para cada ano, calculados com os dados coletados do sistema SIH/SUS⁴³

Tabela 46: Número de casos e valores de reembolso apurados para tratamentos não-cirúrgicos de fraturas de ossos longos no SUS — 2018 a 2022

Código SIGTAP	Descrição do procedimento	Ano									
		2018		2019		2020		2021		2022	
		No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)	No.	Valor (R\$)
0301060100	ATENDIMENTO ORTOPÉDICO COM IMOBILIZAÇÃO PROVISÓRIA										
Idades	Idades entre 18 e 64 anos	131.087	13,96	149.788	14,16	147.429	14,73	155.680	14,10	157.944	13,36
	Idades ≥65 anos	19.601	14,08	21.404	14,20	19.500	15,43	22.752	14,00	26.684	13,68
	Idade não relatada	70.086	511,45	65.546	580,84	56.021	485,00	52.861	536,99	61.261	571,91
0303090200	TRATAMENTO CONSERVADOR DE FRATURA EM MEMBRO INFERIOR COM IMOBILIZAÇÃO										
Idades	Idades entre 18 e 64 anos	29.998	41,77	38.268	42,07	35.804	41,32	37.238	42,97	41.473	43,66
	Idades ≥65 anos	4.613	42,02	6.055	41,55	5.136	40,25	6.266	42,50	7.701	44,79
	Idade não relatada	26.074	1.302,01	25.118	1.059,03	23.398	836,64	21.928	1.009,11	24.117	1.062,27

Obs.: os valores apresentados nas colunas “Valor R\$” referem-se ao valor médio para cada procedimento e para cada ano, calculados com os dados coletados do sistema SIA/SUS⁴⁴

Tabela 47: Cálculo das médias ponderadas dos valores reembolsados pelo SUS para tratamento ambulatoriais e cirúrgicos de fraturas - 2018 até 2022

Tipo de assistência	Idades entre 18 e 64 anos			Idades ≥65 anos			
	Número	Valor total	Média ponderada	Número	Valor total	Média ponderada	
Tratamentos não cirúrgicos	1.293.018	R\$ 267.762.332,61	R\$ 207,08	195.814	R\$ 41.409.154,10	R\$ 211,47	
Tratamentos cirúrgicos	375.176	R\$ 629.725.069,44	R\$ 1.678,48	166.860	R\$ 419.068.261,14	R\$ 2.511,50	
Totais	1.668.194	R\$ 897.487.402,05		362.674	R\$ 460.477.415,24		
Média ponderada geral			R\$ 538,00	Média ponderada geral			R\$ 1.269,67

Obs.: por “Número” e “Valor Total” entendam-se as totalizações dos números de eventos e valores de reembolso coletados do DATASUS (SIH/SUS e SIA/SUS) durante o período do estudo para os procedimentos e idades mencionados na Tabela 44, na Tabela 45 e na Tabela 46.

As frequências observadas para a realização dos procedimentos mencionados encontram-se mencionadas na Tabela 48.

Tabela 48: Frequência de eventos ortopédicos e odontológicos relacionados com a HLX

Procedimento	Número de eventos por ciclo	
	Tratamento convencional	burosumabe
Artroplastia de quadril	0,001	0,0
Artroplastia de joelho	0,001	0,0
Tratamento de canal (endodontia)	0,358	0,179
Novas fraturas ósseas	0,0303	0,0147

Fonte: ¹¹²

As frequências observadas para a ocorrência de fraturas já foram mencionadas neste PTC através da Tabela 33, a qual trata das probabilidades de transição entre os estados de saúde em adultos usados para o modelo de Markov. Em adultos, as probabilidades de transição usadas no modelo de ACE são baseadas na ocorrência de fraturas.

O modelo de ACE para adultos não inclui a aplicação de cirurgias de osteotomia e epifisiodesse, por considerar que estes procedimentos são mais aplicados em pacientes de HLX que ainda estão em idade de crescimento.

8.2.4. Custos com acompanhamento e monitorização

Os custos por evento e frequências de utilização de recursos médicos diretos utilizados no modelo de ACE são apresentados pela Tabela 49.

Tabela 49: Procedimentos associados à monitorização de pacientes com HLX

Código SIGTAP – Procedimento	Valor	Frequência
CONSULTA MÉDICA (03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA)	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 meses

Obs.: as linhas onde um nome de procedimento é descrito antes do código correspondem a uma associação feita entre a descrição procurada e o código do SUS mais assemelhado. Os exames que avaliam a atividade tireoidiana são agrupados, no modelo, com um único valor, correspondente à soma dos três mencionados acima.

8.2.5. Outros custos incluídos no modelo de ACE

Entre os cuidados que complementam os dados sobre o consumo de recursos associado à HLX, incluídos no modelo de ACE, estão o tratamento da dor e o auxílio à mobilidade.

Existe uma variada disponibilidade de medicamentos para o tratamento da dor, porém buscamos incluir aqueles que são frequentemente usados para dores de natureza ortopédica e que são fornecidos pelo sistema público de saúde ¹⁰⁹, apresentados na Tabela 50.

Tabela 50: Custos estimados com medicamentos para tratamento da dor

Medicamento	Preço unitário	Despesa diária	Despesa anual
Paracetamol comprimidos 750 mg 6/6 h	R\$ 0,14	R\$ 0,56	R\$ 204,40
Tramadol cápsulas 50 mg 6/6 h	R\$ 3,50	R\$ 14,00	R\$ 5.110,00

Fonte: médias ponderadas de preços coletados em 18 meses de registros no site Banco de Preços em Saúde (<http://bps.saude.gov.br/login.jsf>)

Para pacientes adultos com HLX, foi assumida a premissa de que o uso de recursos para tratamento da dor e apoio à mobilidade varia de acordo com o tratamento recebido. Dados coletados no ensaio CL-303 permitiram assumir que o tratamento com burosumabe está associado a uma redução de até 72% no custo de medicação para dor e de 50% no uso de recursos para o apoio à mobilidade ¹¹¹. Tais dados foram utilizados para calcular as frequências pelas quais tais recursos são empregados, as quais são apresentadas pela Tabela 51 e pela Tabela 53; as porcentagens referem-se às proporções de pacientes que consomem tais recursos, divididas por aqueles que utilizam a terapia convencional e os que usam burosumabe. Sobre a frequência de consumo de medicamentos para dor (Tabela 51), deve-se observar que as taxas de utilização são muito semelhantes entre os grupos no 1º ciclo de tratamento, mas há uma drástica redução no grupo burosumabe com a continuidade da terapia.

Tabela 51: Frequência de consumo de medicamentos para dor (em porcentagem de pacientes)

Medicamento	Tratamento convencional	Burosumabe
1º ciclo		
Tramadol	22,39%	23,50%
Paracetamol	67,18%	63,20%
2º ciclo em Diante		
Tramadol	22,39%	5,9%
Paracetamol	67,18%	19,1%

Fonte: Ultragenyx - dados de arquivo do ensaio CL-303 ¹¹¹

Os custos de mobilidade consistem no uso de dispositivos de apoio à mobilidade e fisioterapia. Dispositivos desse tipo são fornecidos pelo SUS e constam no sistema SIGTAP ⁴⁵. Foi observado que existem vários dispositivos listados pelo SIGTAP para esse fim, mas para os fins desta simulação e para não gerar um viés, buscamos não selecionar produtos cujos preços fossem muito elevados (p.ex., o item 07.01.01.022-3 - CADEIRA DE RODAS MOTORIZADA ADULTO OU INFANTIL, cujo preço definido no SIGTAP é de R\$ 5.593,65). Para os itens que servem para apoiar a marcha (bengalas, muletas e andadores), coletamos pelo menos um item de cada espécie e criamos um agrupamento com o valor médio entre os

três itens, já que não há dados que detalhem se há uma maior ou menor frequência de consumo de cada um deles para permitir a estimação de um custo ponderado pela frequência de consumo. A busca resultou na identificação dos itens que são apresentados pela Tabela 52.

Tabela 52: Custos de dispositivos de apoio à mobilidade de pacientes com HLX

Produto	Valor unitário	Agrupamento	Valor médio
07.01.02.065-2 - BENGALA DE 4 PONTAS	R\$ 49,90	Dispositivos de apoio à caminhada	R\$ 86,62
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		
07.01.02.024-5 - ÓRTESE SUROPODÁLICA METÁLICA (ADULTO)	R\$ 180,60	Suporte para alinhamento funcional	R\$ 180,60
07.01.01.002-9 - CADEIRA DE RODAS (TIPO PADRÃO)	R\$ 571,90	Dispositivo de substituição da caminhada	R\$ 571,90

Fonte: SIGTAP⁴⁵

A frequência de uso desses dispositivos de apoio foi derivada de uma pesquisa sobre as condições e qualidade de vida de pacientes de HLX no mundo real, desenvolvida pela empresa Optum^{* 112}, cujos dados são apresentados pela Tabela 53.

Tabela 53: Frequências de utilização de dispositivos de apoio à caminhada em pacientes com HLX

Agrupamento	Tratamento convencional	Burosumabe
Dispositivos de apoio à caminhada	31,03%	0,0%
Suporte para alinhamento funcional	3,02%	0,0%
Dispositivo de substituição da caminhada	8,62%	0,0%

O modelo de ACE inclui consultas com um Fisioterapeuta, cujo código de procedimento no SIGTAP é descrito como 03.02.05.002-7 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS, e precificado com um valor de R\$ 4,67 por atendimento. A utilização de serviços de fisioterapia foi baseada em um relatório de avaliação do NICE²¹ que, embora abordasse o tratamento de crianças e adolescentes, foi assumido como um valor válido para adultos. Tal frequência está definida como sendo aplicável a 57,4% dos pacientes, com 6 sessões para cada ciclo de 6 meses.

8.2.6. Custos relacionados com a perda de produtividade

Entre as doenças raras, a hipofosfatemia ligada ao X assume um papel diferenciado em relação aos custos indiretos (perda de produtividade, absenteísmo e presenteísmo), já que essa doença não acarreta nenhuma deficiência intelectual ou cognitiva, o que permite afirmar que tais indivíduos são potencialmente capazes de realizar atividades econômicas como qualquer cidadão normal, desde que seus problemas físicos sejam minorados.

* <https://www.optum.com/en/about-us/optum-health.html>

Tratar um paciente com HLX e reduzir as suas incapacidades físicas até o máximo possível da normalidade significará ter, além dos aspectos éticos e humanísticos, um cidadão capaz de produzir bens e serviços, sendo economicamente ativo e potencialmente devolvendo o investimento em saúde feito pelo Estado na forma de produção e giro econômico.

A metodologia empregada para esta finalidade foi atribuir um valor à perda de produtividade utilizando a média do PIB *per capita*. Através de consulta ao site do IBGE, obteve-se o PIB do Brasil em 2023 * (R\$ 10,9 trilhões) e a população total brasileira atualizada pelo Censo de 2022 † (203,1 milhões de habitantes). Por cálculo matemático simples, chegou-se ao valor anual do PIB *per capita* de R\$ 53.673,24, que corresponde a um valor mensal de R\$ 4.472,77 por indivíduo.

Com base em dados colhidos através de pesquisa entre líderes de opinião no tratamento da HLX, assumiu-se que 25% dos trabalhadores com HLX tratados com a terapia convencional e 10% daqueles tratados com burosumabe irão perder o equivalente a 6 meses de produtividade para cada ciclo no modelo de Markov. Esses valores são agregados ao modelo de ACE. Nenhum custo é agregado ao modelo que faça referência ao envolvimento de cuidadores.

8.2.7. Custos com cuidados terminais

Para a avaliação econômica também foram considerados os custos com cuidados no final da vida, uma vez que a doença é incurável e vitalícia. Deve ser observado que, embora a HLX não seja causa direta de morte, a literatura científica mostra que a expectativa de vida dos acometidos (64 anos, IQR 58 – 74) não foi igual ao da população normal (72,5 anos, IQR 29 – 71) em um estudo conduzido no Reino Unido ⁷¹. Assim, um paciente que vai a óbito de forma mais precoce antecipa um custo – financeiro, social e humanístico – que não é o mesmo de outro paciente que tem expectativa de vida mais prolongada.

Não há muitos estudos que tenham avaliado os custos no final da vida no Brasil. Foi utilizado um estudo publicado por Ribeiro SZS *et al.* (2018) ¹¹³, que analisou os custos de pacientes terminais com câncer em cuidados paliativos na perspectiva do SUS, tanto em atendimento nosocomial quanto domiciliar. Para uma população com idades médias de 62 ±13 anos (nosocomial) e 70 ±11,9 anos (domiciliar), os custos médicos diretos por indivíduo foram de R\$ 724,30 e R\$ 848,63 por mês, respectivamente ¹¹³. Mesmo sabendo-se que as causas de óbito deste estudo são diferentes daquelas observadas nos pacientes com HLX, assumiu-se que os custos podem ser iguais. O impacto financeiro na população avaliada pelo modelo não será causa de alterações significativas, perante os demais custos.

8.2.8. Estimativa da população com HLX potencial elegível para o tratamento com burosumabe

Este pedido de avaliação está focado no uso do burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em pacientes adultos (idade ≥18 anos), devidamente diagnosticados e de acordo com as indicações aprovadas em bula para Crysvita® no Brasil ²⁸.

Não foi incluída nesta análise a realização de testes genéticos para o diagnóstico da HLX, uma vez que estes serão oferecidos pela Ultragenyx, não implicando em custo adicional para o Ministério da Saúde e, ao contrário, ajudando a evitar que o burosumabe seja utilizado por indivíduos que não tem genótipo compatível com a HLX.

Foi assumida a premissa de que os adultos com idade igual ou acima de 60 anos não irão ser iniciados neste tratamento, por pressupor que os portadores de HLX após esta idade serão de detecção mais difícil e/ou não estarão propensos a iniciar uma terapia que venha a requerer ultrapassar algumas barreiras

* <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>

† <https://www.ibge.gov.br/>

para ter o diagnóstico e, na sequência, receber cada dose do medicamento (p.ex., deslocamento para centros de atenção especializada em saúde). Tal premissa, no entanto, foi assumida apenas como opção do modelo, não guardando relação com qualquer tipo de restrição ao uso de burosumabe em qualquer idade acima de 1 ano.

Para estas análises econômicas foi adotado o valor de prevalência de 5 casos por milhão de habitantes, considerando todos os argumentos que apresentamos no capítulo 2.3 deste PTC, assim como os dados apresentados pela publicação de Moreira *et al.* (2020)⁴⁹, estudo de prevalência brasileiro.

Para os dados populacionais empregados no modelo, particularmente para a Análise de Impacto Orçamentário (AIO), foram utilizados dados oriundos do Censo 2022 do IBGE ¹¹⁴, que mostra a existência de 203.080.756 habitantes totais, sendo 154.325.920 na idade adulta (≥18 anos) (Tabela 54). Além disso, o IBGE também informa que a taxa de crescimento populacional está situada em 0,52% a cada ano. Esses dados foram usados para construir as estimativas da população nos próximos anos.

Tabela 54: População adulta brasileira segundo o Censo IBGE de 2022

Faixas etárias	Masculino	Feminino	Total
15 a 19 anos*	7.317.515	7.058.427	14.375.942
18 e 19 anos	2.927.006	2.823.371	5.750.377
20 a 24 anos	7.767.306	7.699.157	15.466.463
25 a 29 anos	7.627.458	7.842.265	15.469.723
30 a 34 anos	7.537.285	7.935.832	15.473.117
35 a 39 anos	7.827.333	8.345.458	16.172.791
40 a 44 anos	7.781.049	8.291.111	16.072.160
45 a 49 anos	6.549.109	7.091.003	13.640.112
50 a 54 anos	6.014.391	6.584.190	12.598.581
55 a 59 anos	5.419.505	6.149.601	11.569.106
60 a 64 anos	4.605.834	5.338.555	9.944.389
65 a 69 anos	3.588.052	4.288.180	7.876.232
70 a 74 anos	2.615.350	3.243.186	5.858.536
75 a 79 anos	1.657.786	2.189.593	3.847.379
80 a 84 anos	1.009.852	1.465.178	2.475.030
85 a 89 anos	493.649	835.554	1.329.203
90 a 94 anos	194.341	385.388	579.729
95 a 99 anos	50.319	114.859	165.178
100 anos ou mais	10.570	27.244	37.814

* Valores utilizados apenas para estimar a população com idades entre 18 e 19 anos.

Fonte: Censo 2022 do IBGE ¹¹⁴

O burosumabe é contraindicado em pacientes com comprometimento renal grave ou doença renal em estágio terminal, porém, não será aplicado um fator de redução na população estimada pela Tabela 54, inicialmente por não haver dados fidedignos a respeito da frequência dessa condição na população com HLX, mas também porque a inclusão desse fator traria nenhuma ou muito pouca diferença no número final. O mesmo se aplica a outros fatores que, embora sejam importantes para a prescrição em uma base individual, não teriam poder suficiente para mudar os resultados da AIO de forma significativa.

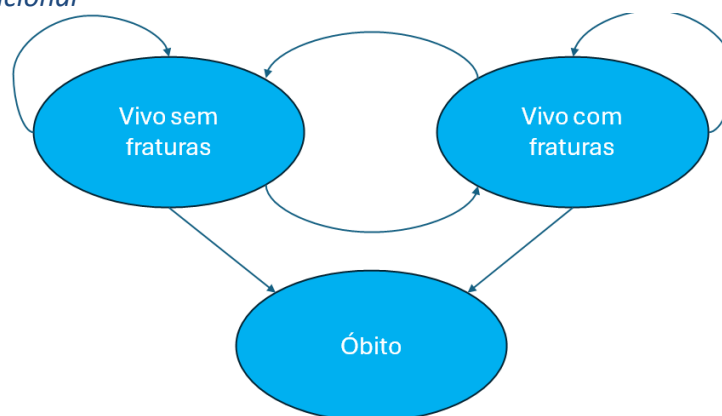
8.3. Análise de Custo-Efetividade de burosumabe versus terapia convencional

Um modelo de Análise de Custo-Efetividade (ACE) foi construído sobre uma plataforma MS-Excel, na qual os custos e os desfechos vão se acumulando ao longo do tempo para cada braço de tratamento (burosumabe ou terapia convencional).

O modelo utiliza uma estrutura de Markov com ciclos de 6 meses, empregando três estados de saúde bem definidos aplicáveis a pacientes adultos (Figura 29):

- Vivo sem fraturas: pacientes que nunca sofreram uma fratura;
- Vivo com fraturas: pacientes que já experimentaram pelo menos uma fratura e podem passar por mais de um evento desta natureza; este estado implica em um aumento do risco de morte;
- Óbito (estado absoritivo).

Figura 29: Representação esquemática do modelo de custo-efetividade de burosumabe vs tratamento convencional



Com base em dados do estudo CL303, é assumido que um percentual de 11,9% dos pacientes com HLX inicia a simulação no estado de fratura em atividade¹¹¹.

O modelo assume que os pacientes tratados com burosumabe ou terapia convencional apresentam um risco diferente de fraturas com base nas observações do ensaio CL303⁸⁶.

A idade configurada para o início da simulação no Caso-Base é de 19 anos e o peso corporal médio é de 60 kg; a Análise de Sensibilidade Determinística realiza a simulação da variação do valor do ICER quando os pacientes iniciam o tratamento com até 60 anos, sendo progressivamente maior à medida em que os pacientes iniciam o tratamento mais idosos. O horizonte temporal configurado no Caso-Base é 60 anos, considerando que quando um paciente inicia a simulação aos 19 anos, esse horizonte temporal permite avaliar os efeitos até os 79 anos, que é uma idade superior à expectativa de vida brasileira (75,5 anos, segundo o IBGE, em 2022*). No entanto, o modelo calcula, automaticamente, os valores de ICER para horizontes temporais de 20, 50 e 70 anos (vide aba “DSA & Scenario Analysis Results”, células D74 até D77, assim como a Figura 28).

Os demais parâmetros e premissas foram abordados pela Tabela 32 deste PTC (página 99). O preço de cada unidade de burosumabe (Crysvita®) foi o proposto pela Tabela 12 (página 37). A ASD (Análise de

* <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38455-em-2022-expectativa-de-vida-era-de-75-5-anos>

Sensibilidade Determinística) irá mostrar o efeito de algumas variáveis sobre o ICER.

No caso-base, os resultados da ACE para a comparação entre burosumabe versus a terapia convencional mostrou entregar um ganho de 3,26 QALYs e resultar em um valor de ICER de R\$ 1.896.151,55 (Figura 30).

Figura 30: ACE - Cálculo do ICER para o caso-base

	Burosumabe	Terapia convencional	Burosumabe vs. Terapia convencional
Custos totais	R\$ 6.545.165,10	R\$ 356.293,88	R\$ 6.188.871,22
Anos de Vida ganhos	18,71	18,69	0,02
QALYs ganhos	11,73	8,46	3,26
ICER (custo/QALY ganho)			R\$ 1.896.151,55

8.3.1.1. ACE – Análise de Sensibilidade Determinística (ASD)

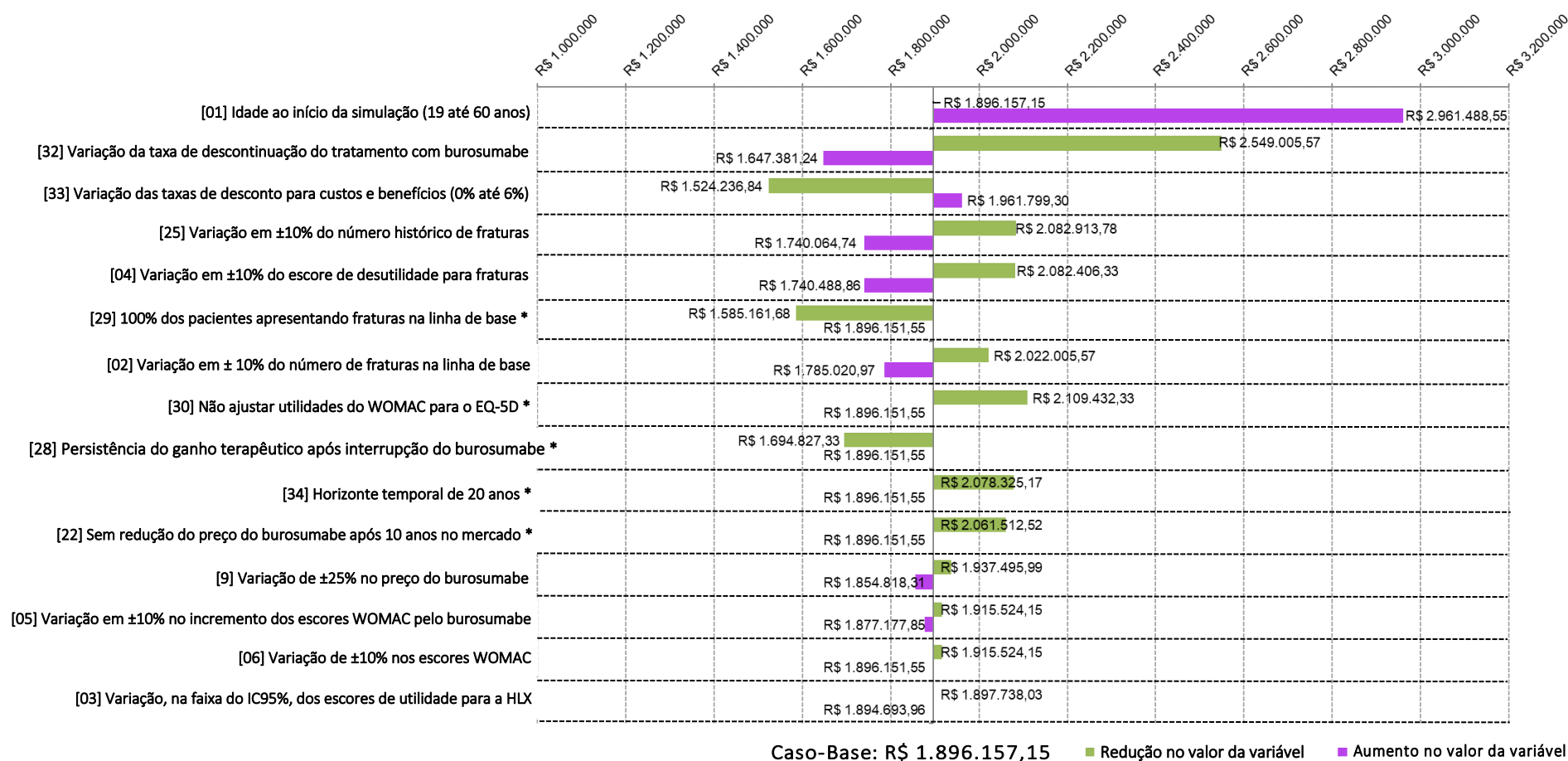
A ASD testou vários parâmetros e cenários relacionados com a eficácia, preços dos medicamentos e aplicação, custos de vários parâmetros, mortalidade relacionada às fraturas, taxa de descontinuação, características dos pacientes e taxas de desconto. Todas as possibilidades testadas são apresentadas pela Tabela 55. Por questão de praticidade e significância, a Figura 31 (gráfico de Tornado) apresenta apenas os 15 itens que resultaram nas maiores variações do valor de ICER.

Tabela 55: Parâmetros e cenários testados na análise de sensibilidade determinística

N	Parâmetros
Características dos pacientes	
01	Idade do paciente no início da simulação
02	Variação em $\pm 10\%$ da porcentagem de pacientes com fratura ativa na linha de base (11,9%) ⁸⁶
Utilidades	
03	Variação do escore de utilidade geral para a HLX na faixa do IC95% (média 0,648, IC95% 0,528 a 0,759) ¹⁸
04	Variação em $\pm 10\%$ do escore de desutilidade associado às fraturas (média – 0,108, intervalo – 0,098 a – 0,119) ¹⁰⁵
05	Variação em $\pm 10\%$ do ganho adicional anual de QALYs com burosumabe ^{106,107} (vide Tabela 34)
06	Variação em $\pm 10\%$ dos escores WOMAC com o uso do burosumabe (vide Tabela 34)
Custos	
07	Custo do Medicamento – fosfato $\pm 25\%$
08	Custo do Medicamento – vitamina D $\pm 25\%$
09	Custo do Medicamento – burosumabe $\pm 25\%$
10	Custo da Monitorização - burosumabe - Ciclo 1 $\pm 25\%$
11	Custo da Monitorização - burosumabe - Ciclo 2 $\pm 25\%$
12	Custo da Monitorização - burosumabe - Ciclo 3+ $\pm 25\%$
13	Custo da Monitorização - terapia convencional - Ciclo 1 $\pm 25\%$
14	Custo da Monitorização - terapia convencional - Ciclo 2 $\pm 25\%$
14	Custo da Monitorização - terapia convencional - Ciclo 3+ $\pm 25\%$
15	Custo de Dor e Mobilidade - burosumabe - Ciclo 1 $\pm 25\%$
16	Custo de Dor e Mobilidade - burosumabe - Ciclo 2+ $\pm 25\%$
17	Custo de Dor e Mobilidade - terapia convencional - Ciclo 1 $\pm 25\%$
18	Custo de Dor e Mobilidade - terapia convencional - Ciclo 2+ $\pm 25\%$

19	Custo com cirurgias - burosumabe $\pm$ 25%
20	Custo com cirurgias - terapia convencional $\pm$ 25%
21	Custo do burosumabe – usar doses exatas (não ajustar o número de ampolas às doses)
22	Custo do burosumabe – não considerar redução do preço do medicamento após 10 anos no mercado
23	Custo da Dor e Mobilidade – assumir que não haja diferença entre burosumabe e terapia convencional
24	Custo Cirúrgico – assumir que não haja diferença entre burosumabe e terapia convencional
Fraturas	
25	Variação do número de fraturas sofridas pelos pacientes com HLX durante a vida (média 3,7, intervalo 3,33 a 4,07) ⁶
26	Variação em $\pm$ 10% do risco adicional de morte associado às fraturas (HR 4,32 entre homens e 2,73 entre mulheres) ¹⁰⁴
Cenários alternativos	
27	Não considerar o aumento do risco de morte associado às fraturas
28	Considerar que o ganho terapêutico em fraturas persistirá após a descontinuação do tratamento com burosumabe
29	100% dos pacientes apresentando fraturas na linha de base ^a
30	Não ajustar os escores do WOMAC para os valores do EQ-5D no cálculo do QALY ^{106,107} (vide Tabela 34)
31	Avaliar apenas o subgrupo de pacientes com fraturas prévias ao início da terapia (vide capítulo Error! Reference source not found. , página Error! Bookmark not defined.)
Miscelânea	
32	Variação da taxa de descontinuação do tratamento com burosumabe (média 4,1%, intervalo 1,5% a 6%) ¹¹¹
33	Variação da taxa de desconto para os custos e os benefícios (padrão 5%, intervalo 0% a 6%)
Horizonte temporal	
34	20 anos
35	50 anos
36	70 anos

Figura 31: ACE – 15 resultados mais significativos da Análise de Sensibilidade Determinística (Gráfico de Tornado)



Legenda: HLX = Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X; QALY = *Quality-Adjusted Life Years* (ganhos); WOMAC = *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*

Obs.: os números entre colchetes têm relação com a Tabela 55; os itens marcados com um * representam condições singulares (apenas uma variável é modificada); os demais itens sempre tem um par de valores (aumento e redução).

8.3.1.2. ACE – Análise de Sensibilidade Probabilística (ASP)

A Análise de Sensibilidade Probabilística (ASP) variou simultaneamente diversos parâmetros com base em suas distribuições, empreendendo 5.000 iterações de recálculo do ICER e utilizando simulações de Monte Carlo.

A cada iteração foram aplicados valores aleatoriamente selecionados para as variáveis relevantes descritas na Tabela 56, assumindo *inputs* com base em distribuições especificadas da forma nela descrita. Distribuições gama foram usadas para parâmetros de custos e número de fraturas. Distribuições normais foram usadas para idade e peso iniciais. Distribuições beta gerando valores entre 0 e 1 foram utilizadas para as utilidades e distribuição de gênero. Distribuições lognormais foram utilizadas para as taxas de mortalidade padrão. A distribuição de Dirichlet foi utilizada para as probabilidades de transição.

Tabela 56: Parâmetros usados para a análise de sensibilidade probabilística

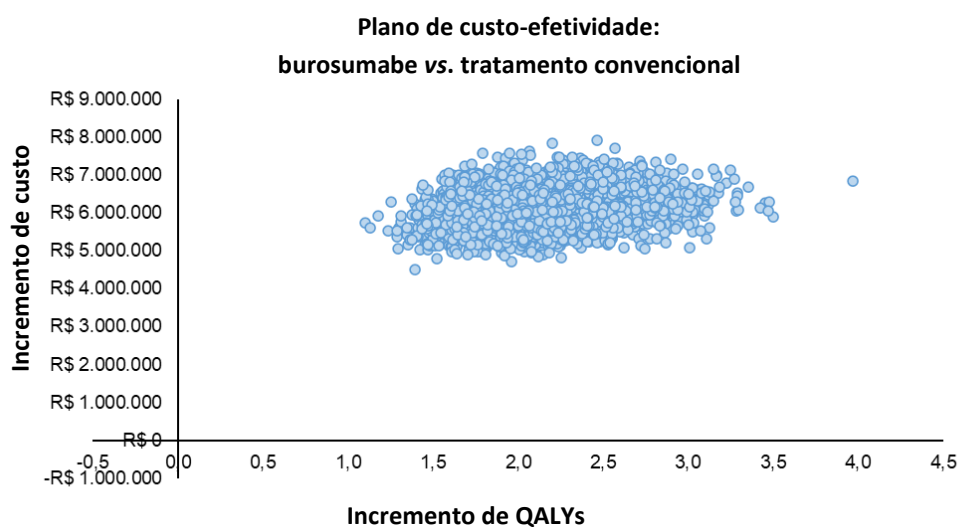
Parâmetros	Descrições
Probabilidades de transição	
Probabilidades baseadas na ocorrência de fraturas - Para o burosumabe - Para a terapia convencional	As entradas de probabilidade de transição (isto é, probabilidade de novo evento de fratura e probabilidade de fratura cicatrizada) foram modeladas usando distribuições beta com os valores médios especificados no caso base e DPs assumidos como sendo 1/10 da média.
Taxa de descontinuação do tratamento	
Burosumabe	A taxa de descontinuação do burosumabe foi modelada usando distribuições beta com o valor médio especificado no caso base e DPs derivados do tamanho da amostra.
Utilidade	
Utilidade geral na HLX Benefício do QALY baseado no WOMAC Desutilidade das fraturas	As utilidades foram modeladas usando distribuições beta com os valores médios especificados no caso base e EP com base na mesma fonte para a entrada de caso base (utilidade geral na HLX) ou assumidos como sendo 1/10 da média (desutilidade da fratura e utilidade baseada no WOMAC).
Características dos pacientes	
Idade Peso Gênero	A idade e o peso foram modelados usando distribuições normais com os valores médios especificados no caso-base e EPs baseados na mesma fonte para a entrada do caso-base. O gênero foi modelado usando uma distribuição beta com o valor médio especificado no modelo de caso base e EP com base na mesma fonte para a entrada de caso base.
Custo da medicação	
Fosfato Vitamina D	Os custos do tratamento convencional foram modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os valores de EP foram assumidos como sendo 1/4 da média.
Custo do monitoramento	
Burosumabe Terapia convencional	Os custos relacionados ao monitoramento são modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os valores de EP foram assumidos como sendo 1/4 da média.

Custos relativos a dor e mobilidade	
Burosumabe Terapia convencional	Estes custos foram modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os valores de EP foram assumidos como sendo 1/4 da média.
Burosumabe Terapia convencional	Os custos cirúrgicos foram modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os valores de EP foram assumidos como sendo 1/4 da média.
Número de fraturas	
Número médio de fraturas por paciente	O número de fraturas foi modelado usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os valores de EP foram assumidos como sendo 1/10 da média.
Custo das fraturas	
Idade 18-64 Idade ≥65 anos	Os custos de tratamento de fraturas foram modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os valores de EP foram assumidos como sendo 1/4 da média.
Taxas de mortalidade	
Homens Mulheres	As taxas de mortalidade foram modeladas usando distribuição lognormal com o valor médio especificado no caso-base. Os valores de EP foram assumidos como sendo 1/10 da média.
Custos com os cuidados terminais	
Custo aplicado uma única vez	Os custos de cuidados terminais foram modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os valores de EP foram assumidos como sendo 1/10 da média.

Legendas: DP = Desvio-Padrão; EP = Erro-Padrão; WOMAC = *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*

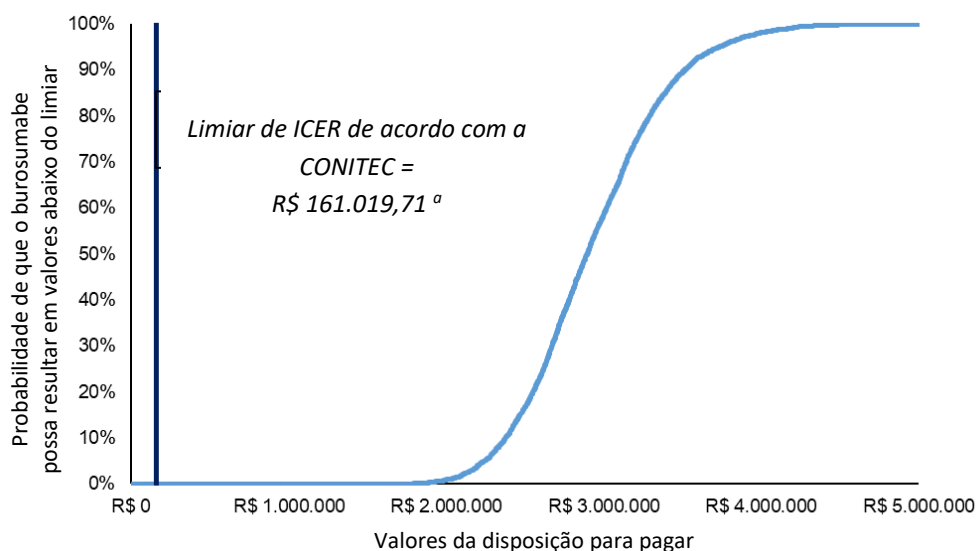
A simulação da ASP, envolvendo 5.000 iterações aleatorizadas, produziu o gráfico de dispersão de valores de custo incremental e QALYs incrementais no plano de custo-efetividade (Figura 32) comparando o burosumabe ao tratamento convencional. A apresentação gráfica da ASP revelou uma alta concentração de valores, demonstrando a robustez do modelo

Figura 32: Gráfico de dispersão para a Análise de Sensibilidade Probabilística (5.000 iterações)



Também foi gerada uma curva de aceitabilidade (Figura 33) para identificar o percentual de iterações que se mantiveram abaixo do limiar de ICER. Para definir o valor do limiar ICER, utilizamos a referência de 3 vezes o PIB *per capita*, estabelecido como sendo o limiar de aceitabilidade para as doenças raras pela CONITEC ¹¹⁵. O valor do PIB *per capita* (R\$ 53.673,24) foi calculado manualmente, usando como base os dados publicados pelo IBGE a respeito do PIB brasileiro* (~R\$ 10,9 trilhões) e da população total† (~ 203 milhões de habitantes) em 2023, resultando em um valor-limiar de R\$ 161.019,71.

Figura 33: Curva de Aceitabilidade para o ICER de burosumabe vs. terapia convencional



Obs.: a – valor calculado manualmente (vide texto)

Como pode ser observado, sob o limiar definido acima, a probabilidade de que o ICER de burosumabe vs terapia convencional possa apresentar um valor aceitável é zero, porém usando o limiar para doenças raras, uma vez que ainda não foi definido um valor de referência para o limiar de ICER em doenças ultrarraras, e sendo a HXL uma doença ultrarrara, não seria possível a definição da aceitabilidade.

8.4. Análise de Impacto Orçamentário para a incorporação do burosumabe no SUS

A Análise de Impacto Orçamentário (AIO) foi elaborada de acordo com a publicação “Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil” ⁹⁹.

Alguns pontos importantes serão analisados antes de apresentar os resultados, por serem de extrema importância para a sua compreensão e aceitação.

8.4.1. Estimativa da população a ser tratada com burosumabe

Quando o burosumabe foi submetido para a avaliação da CONITEC em 2020, o cenário-base para a estimação da população pediátrica utilizou uma prevalência de 4,5 casos por milhão de habitantes (valor intermediário entre 1-9:milhão, que era aquele referido à época pelo site *orphanet*), a qual resultava no quantitativo de 221 crianças e adolescentes (1 até <18 anos) potencialmente elegíveis para uso deste medicamento. Embora tenhamos subestimado a velocidade de crescimento do *market share*, é fato que atualmente a Ultragenyx do Brasil – com base em seus dados de comercialização – sabe que está fornecendo tratamento para aproximadamente 200 pacientes, o que constitui uma aproximação bastante

* Fonte: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>

† Fonte: <https://www.ibge.gov.br/>

significativa dos números que estimamos através de nossas simulações.

A estimativa epidemiológica realizada no Brasil por Moreira *et al.* (2020)⁴⁹, já apresentada anteriormente, mostra uma prevalência da HLX no Estado do Paraná de 5 casos por milhão de habitantes. Desta forma, nosso caso-base empregará a prevalência de 5 casos por milhão para a AIO.

Não foram incluídos dados relativos à incidência da HLX, pois a literatura científica apresenta apenas dados sobre a prevalência.

O caso-base do modelo de AIO foi elaborado sob a premissa de que serão potencialmente incluídos os pacientes de HLX, homens e mulheres, com idades entre 18 e 59 anos. O limite de 59 anos foi estabelecido pelas razões esclarecidas anteriormente (página 117).

O número de habitantes usado para a AIO foi extraído das publicações do Censo 2022 do IBGE⁴⁷, que apresentou tais dados divididos por faixas etárias. Uma vez que os estratos etários publicados pelo IBGE não detalhavam os números da população com as idades de 18 e 19 anos, estimamos esse valor por simples divisão do número de habitantes na faixa dos 15 até 19 anos (14.375.942) por 5 (intervalo em anos na faixa mencionada), resultando em 5.750.377 indivíduos. Embora seja uma simplificação, assumimos a premissa de que alguma diferença existente entre esse número e a população real de habitantes com 18 e 19 anos não deverá causar uma alteração significativa para a AIO, considerando a baixa prevalência da HLX.

Calculando-se o número de habitantes entre 18 e 59 anos, obtivemos o valor de 122.212.430 brasileiros como sendo a população a ser usada como ponto de partida da simulação no ano de 2023, sendo 51,4% do sexo feminino.

Uma vez que a AIO foi elaborada sob a premissa de que a distribuição do burosumabe, caso seja aprovada, deverá iniciar no ano de 2025, corrigimos o número de habitantes com o uso da taxa de crescimento populacional anual de 0,52%, divulgada pelo IBGE em 2022⁴⁸. O número resultante para o ano de 2025 foi de 123.486.744 habitantes para o início dos cálculos da AIO.

Por último, estabelecemos a premissa de que esta AIO se aplica apenas ao SUS, com a cobertura de 75% da população; os 25% restantes estarão atendidos pelo sistema suplementar de saúde brasileiro, sendo este percentual calculado com base nos números informados pelo site da ANS *Dados e Indicadores do Setor: Beneficiários de planos privados de saúde*⁵⁰.

Um fator que poderá influenciar o número efetivo de pacientes adultos que buscarão o tratamento com burosumabe será a viabilidade para identificar e tratar os casos, assim como o interesse dos pacientes em solicitar o tratamento.

Em primeiro lugar, há o fato de que as características sindrômicas da HLX em adultos, particularmente nos casos menos graves, podem ser confundidas com deficiências nutricionais durante a juventude, enquanto as dores ósseas e musculares podem ser atribuídas a outros fatores, como a obesidade. Adicionalmente, quando se avaliam as condições estruturais do sistema de saúde brasileiro (público e privado) para a identificação de doenças raras e ultrarraras, existem barreiras estruturais que dificultam o acesso ao diagnóstico adequado em nível nacional.

Outro fator a considerar é que a população adulta com HLX, diferentemente do apelo emocional observado em relação à pediátrica, pode ser mais resistente a se tratar com um medicamento novo, pois já conviveu com a doença por toda a sua vida e passou por tratamentos pouco eficazes e desagradáveis com o uso de fosfato e vitamina D. O tratamento com o burosumabe implica em injeções subcutâneas mensais (quinzenais no início do tratamento), que provavelmente serão aplicadas em centros de atenção especializada, o que adiciona um obstáculo logístico ao interesse de adultos no tratamento.

Do ponto de vista clínico, é possível que apenas os indivíduos com sintomatologia moderada a alta (dor, fraturas e problemas odontológicos) sejam direcionados por seus médicos a buscar o tratamento e mostrem interesse em iniciar e manter-se em tratamento com o burosumabe, mas é difícil estimar o percentual de brasileiros que serão englobados por essas condições. Um estudo conduzido por Skrinar *et al* (2019)⁶ mostrou que 97% de 232 adultos com HLX havia reportado dor óssea ou articular no ano

abrangido pela pesquisa, porém sem qualificar a intensidade da dor. Já uma pesquisa publicada por Lo *et al.* (2020) ¹⁶ envolveu apenas 30 indivíduos com HLX, mas 4 deles (13%) estavam incapacitados para trabalhar por motivos de saúde. Talvez o percentual de pacientes brasileiros que irá ser tratado fique entre esses extremos.

Assim, salvo melhor juízo, calcular um volume de pacientes a tratar para HLX sob bases apenas epidemiológicas embute um alto risco de superestimação. Por esse motivo, foi gerado um cenário alternativo ao caso-base, para o qual aplicamos um redutor de 50% sobre o número máximo de pacientes.

Para esta simulação, envolvendo os pacientes adultos, acreditamos que a distribuição do *market share* poderá iniciar com um percentual de 30%, refletindo a população com HLX que vive em regiões com melhor acesso ao SUS, e daí por diante terá uma progressão não muito acelerada (aumentos nominais de 10% a cada ano), até atingir 70% no 5º ano, sendo improvável que 100% dos pacientes brasileiros com HLX venham a utilizar o burosumabe até o prazo de 5 anos.

8.4.2. Resultados da Análise de Impacto Orçamentário

8.4.2.1. AIO – Caso-Base

Para o Caso-Base, foi elaborada uma simulação que considera a população com idade de 18 até 59 anos, sob uma prevalência de HLX de 5 casos por milhão de habitantes e com o tratamento oferecido pelo SUS para a população exclusivamente dependente. O *market share* inicia com o valor de 30% no 1º ano e evolui até 70% no 5º ano.

Figura 34: Análise de Impacto Orçamentário - Caso-Base com aplicação do *market share*

	Ano				
	2025	2026	2027	2028	2029
	<i>Market share</i>				
	30%	40%	50%	60%	70%
Número de pacientes	185	248	312	376	441
Burosumabe	R\$19.435.375,49	R\$34.731.447,89	R\$54.550.080,35	R\$78.960.586,70	R\$108.032.997,38
Fosfato e vitamina D - remanescente	R\$2.470.994,55	R\$2.838.678,54	R\$2.972.332,99	R\$2.868.277,56	R\$2.522.793,52
Fosfato e vitamina D - evitado	R\$1.058.997,67	R\$1.892.452,36	R\$2.972.332,99	R\$4.302.416,33	R\$5.886.518,22
Impacto orçamentário anual	R\$20.847.372,37	R\$35.677.674,07	R\$54.550.080,35	R\$77.526.447,92	R\$104.669.272,68
Impacto orçamentário – valor total em 5 anos					R\$ 293.270.847,40

8.4.2.2 AIO – Cenário Alternativo

Neste Cenário Alternativo, o Caso-Base serve como parâmetro inicial, mas é estabelecida a premissa de que nem todos os pacientes terão acesso ou estarão dispostos a fazer qualquer tratamento (convencional ou burosumabe). Empregamos um redutor, denominado “Fator de Acesso” de 50%, representando o percentual de pacientes adultos de HLX, com idade entre 18 e 59 anos, que será identificado, terá sua doença confirmada e irá aderir ao tratamento da HLX (convencional ou burosumabe). As taxas de *market share* são semelhantes ao Caso-Base.

Figura 35: Análise de Impacto Orçamentário - Cenário Alternativo

	Ano				
	2025	2026	2027	2028	2029
	Market share				
	30%	40%	50%	60%	70%
Número de pacientes	93	124	156	188	221
Burosumabe	R\$9.717.687,74	R\$17.365.723,95	R\$27.275.040,17	R\$39.480.293,35	R\$54.016.498,69
Fosfato e vitamina D - remanescente	R\$1.235.497,28	R\$1.419.339,27	R\$1.486.166,49	R\$1.434.138,78	R\$1.261.396,76
Fosfato e vitamina D - evitado	R\$529.498,83	R\$946.226,18	R\$1.486.166,49	R\$2.151.208,17	R\$2.943.259,11
Impacto orçamentário anual	R\$10.423.686,19	R\$17.838.837,04	R\$27.275.040,17	R\$38.763.223,96	R\$52.334.636,34
Impacto orçamentário – valor total em 5 anos					R\$ 146.635.423,70

Como conclusão desta AIO, observamos que o impacto orçamentário previsto para a incorporação do burosumabe no tratamento de pacientes adultos com HLX, sob as premissas implementadas no Cenário alternativo 1, seria de R\$146.635.423,70.

9. Conclusões

Como primeiro item desta conclusão, os dados apresentados ao longo deste PTC permitem dizer, em resposta à pergunta da pesquisa *“em pacientes adultos portadores de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, o tratamento com burosumabe é mais eficaz e seguro em comparação ao tratamento baseado em solução de fosfatos e vitamina D por via oral?”* (capítulo 5.1), é nossa conclusão que sim. Todos os estudos apresentados mostram que o burosumabe oferece um resultado clínico absolutamente superior ao tratamento com fosfato e vitamina D por via oral, em eficácia e segurança.

Isso foi demonstrado por estudos de Fase III envolvendo 163 pacientes⁸⁶ (número significativo para uma doença ultrarrara em adultos), com duas extensões que acompanharam os pacientes por mais de 96 semanas⁵¹ e mais uma que foi até 144 semanas³⁵, e ainda outro estudo com 20 pacientes acompanhados durante 61 semanas³⁴. Em adição a estes dados, um estudo brasileiro de mundo real confirma eficácia e segurança de burosumabe em pacientes adultos com HLX observada nos ensaios clínicos.

Nestle-Parr S *et al.* (2018), atuando pela ISPOR* em um grupo de estudos especiais a respeito dos desafios da Avaliação de Tecnologias em Saúde para doenças raras, citam que quando as agências de ATS avaliam as tecnologias envolvendo doenças raras com base apenas no critério de custo-efetividade, é provável que o ICER resultante exceda o valor limite explícito ou implícito em muitas jurisdições, e oferecem apenas uma avaliação parcial de toda a gama de benefícios de tais tecnologias para os pacientes, o sistema de saúde e a sociedade. As razões para isso incluem que tais avaliações tendem a não levar em conta os juízos de valor social, por exemplo, a natureza da doença, sua raridade e gravidade, e a disponibilidade de opções alternativas de tratamento¹¹⁶.

Como foi demonstrado ao longo deste PTC, a hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) é uma doença que causa importante sofrimento aos pacientes adultos, que são perfeitamente aptos intelectualmente e podem ser economicamente ativos quando as complicações dessa doença estão sob controle.

Atualmente, ainda que o SUS esteja fornecendo o burosumabe à população pediátrica, há pacientes que já ultrapassaram o limite dos 17 anos de idade estabelecido pelo PCDT Raquitismo e Osteomalácia²⁴, e que continuarão a sofrer os efeitos da HLX, entre eles as complicações típicas da doença (tendência a fraturas, dores ósseas e musculares, fraqueza e fadiga, entre outros), do seu tratamento (cirurgias ortopédicas e suas complicações, efeitos adversos do uso oral de fosfato e vitamina D) e aqueles no domínio psicossocial (incapacidade para o trabalho, depressão, isolamento social etc.).

As doenças raras geralmente resultam em incapacidade. A Convenção sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência, adotada pelas Nações Unidas (ONU) em 2006, ecoou e expandiu as ideias articuladas na Declaração Universal dos Direitos Humanos (1950), reconhecendo o direito de gozar *“do mais alto padrão possível de saúde, sem discriminação com base em deficiências”*¹¹⁷. Direitos assemelhados são garantidos pela Constituição Brasileira de 1988 e a Portaria MS/GM no. 199, de 30 de janeiro de 2014, que em seu Art. 5º, inciso V, estabelece que entre os objetivos específicos da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras encontra-se *“garantir às pessoas com doenças raras, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades”*¹¹⁸.

O valor social das drogas órfãs (medicamentos destinados a um número relativamente pequeno de pacientes) pode ser enquadrado por uma variedade de construções éticas. Se a sociedade deseja maximizar a utilidade para o maior número de indivíduos na sociedade, a relação de custo-efetividade em doenças raras pode ser menos favorável para receber financiamento público, como seria em uma abordagem igualitária (isto é, maximizar a igualdade dos indivíduos)¹¹⁷. Por outro lado, nossa Constituição, conhecida como Constituição cidadã, determina os direitos e os deveres dos entes políticos e dos cidadãos do nosso país, merecendo destaque aqui o Direito à Saúde, estabelecido como um direito

* ISPOR = Professional Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

social fundamental no seu artigo 6º, juntamente com a educação, o trabalho, o lazer, a segurança, a previdência social e à proteção à maternidade e à infância.

Ainda sob a égide da nossa Constituição Federal, vale mencionar o Princípio da Isonomia que pode ser traduzido como: “tratar desigualmente os desiguais, na medida de sua desigualdade”, ou seja, é a igualdade material que assegura às pessoas oportunidades iguais, considerando suas condições diferentes. A Isonomia é fundamental para que tenhamos, dentro do desejo do legislador da Constituição Federal, o tratamento diferenciado àqueles que sofrem de doenças raras, que obviamente são pacientes diferenciados, com doenças que em geral apresentam um quadro complexo e multissistêmico.

Além disso, fazer inferências sobre o custo médio por paciente ou por doença rara é desafiador, devido ao alto grau de variabilidade nas necessidades de cuidados de saúde e ao tipo e custo do tratamento ¹¹⁷. Tal afirmação é particularmente importante no Brasil, onde os cuidados à saúde para doenças raras (com exceção dos medicamentos da atenção especializada) é caracterizada por valores fixos de reembolso e não por custos reais. Além disso, não há uma base de dados adequada para identificar a epidemiologia, os padrões de assistência e os custos em doenças raras, e ainda mais para uma doença ultrarrara como é o caso da HLX.

Os dados sobre a hipofosfatemia ligada ao cromossomo X que foram apresentados neste PTC mostram que esta doença ultrarrara nunca havia sido alvo de uma terapêutica específica e muito menos 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, ou seja, a deficiência de base (o excesso de FGF23 e seu efeito inibidor de reabsorção renal de fósforo) 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 e a baixa palatabilidade do produto, sem contar que as preparações à base de fósforo não são comercialmente disponíveis no Brasil.

O burosumabe (Crysvita®, um anticorpo monoclonal humano, é a primeira, e por enquanto única, opção de tratamento que atua diretamente na fisiopatologia da doença e que consegue corrigir a doença através de sua ligação e inibição do excesso de FGF23. Os estudos clínicos desenvolvidos tanto em crianças como em adultos mostraram que o burosumabe é eficiente e seguro para utilização em todas as idades, tendo sido declarado uma “*breakthrough therapy*” (terapia inovadora) pelo FDA em 2018, pela inovação e pela melhoria proporcionada em desfechos clinicamente significativos.

Em pacientes adultos, para os quais não há consenso sobre o uso de tratamento com fosfato e vitamina D, o qual nunca teve sua eficácia e segurança estabelecidas através de um ensaio clínico, um estudo de Fase III com o burosumabe envolvendo 163 pacientes com HLX e comparado com placebo, demonstrou normalizar os níveis séricos de fósforo, calcitriol e fosfatase alcalina, melhorar os escores de indicadores de mobilidade, rigidez, função física e dor e, ainda, aumentar a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, assim como as taxas de cicatrização de fraturas e pseudofraturas ⁸⁶. Além disso, existem dados sobre a redução do tempo de atraso da mineralização óssea: 1544,5 dias X 69,8 dias na semana 48)

⁸⁶.

O burosumabe é administrado por injeção subcutânea a cada duas semanas, em pacientes pediátricos, e adolescentes e a cada quatro semanas em pacientes adultos. Portanto, para os pacientes com HLX, o burosumabe elimina a necessidade de várias doses diárias de terapia oral, permitindo essencialmente que o paciente acometido por HLX e sua família tenham uma vida diária mais normal.

No âmbito da farmacoeconomia, a razão de custo-efetividade incremental mostrou-se elevada, mas dentro de valores que já foram considerados aceitáveis para a inclusão de outras terapias pela CONITEC, especialmente para doenças raras e ultrarraras. Deve ser lembrado, ainda, que embora haja uma definição para o limiar do ICER em doenças raras, a HLX é uma doença ultrarrara, grupo para o qual ainda não foram definidos limiares de ICER.

Desta forma, frente aos resultados apresentados, a incorporação do burosumabe (Crysvita®) como opção terapêutica para o tratamento de pacientes adultos com HLX no SUS, poderá trazer benefícios para os pacientes e para a sociedade.

10. Referências

1. Brasil - Ministério da Saúde. Portaria no 199 de 30/01/2014 - Política de Atenção às Doenças Raras. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html (2014).
2. Padidela, R. *et al.* The international X-linked hypophosphataemia (XLH) registry (NCT03193476): rationale for and description of an international, observational study. *Orphanet J. Rare Dis.* **15**, 1–11 (2020).
3. Linglart, A. *et al.* Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr. Connect.* **3**, R13–R30 (2014).
4. Ferizović, N. *et al.* Exploring the Burden of X-Linked Hypophosphataemia: An Opportunistic Qualitative Study of Patient Statements Generated During a Technology Appraisal. *Adv. Ther.* **37**, 770–784 (2020).
5. Seefried, L., Smyth, M., Keen, R. & Harvengt, P. Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporos. Int.* **32**, 7–22 (2021).
6. Skrinar, A. *et al.* The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J. Endocr. Soc.* **3**, 1321–1334 (2019).
7. Alon, U. S. *et al.* Hypertension in hypophosphatemic rickets—role of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr. Nephrol.* **18**, 155–158 (2003).
8. Hardy, D. C., Murphy, W. A., Siegel, B. A., Reid, I. R. & Whyte, M. P. X-linked hypophosphatemia in adults: Prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features. *Radiology* **171**, 403–414 (1989).
9. Brandi, M. L. *et al.* Efficacy of Burosumab in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH): A Post Hoc Subgroup Analysis of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Calcif. Tissue Int.* **111**, 409–418 (2022).
10. Lecoq, A.-L., Brandi, M. L., Linglart, A. & Kamenický, P. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism* **103**, 154049 (2020).
11. Alon, U. S., Donaldson, D. L., Hellerstein, S., Warady, B. A. & Harris, D. J. Metabolic and histologic investigation of the nature of nephrocalcinosis in children with hypophosphatemic rickets and in the Hyp mouse. *J. Pediatr.* **120**, 899–905 (1992).
12. Trombetti, A. *et al.* Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat. Rev. Endocrinol.* **18**, 366–384 (2022).
13. Haffner, D. *et al.* Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat. Rev. Nephrol.* **15**, 435–455 (2019).
14. Rivkees, S. A., El-Hajj-Fuleihan, G., Brown, E. M. & Crawford, J. D. Tertiary hyperparathyroidism during high phosphate therapy of familial hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **75**, 1514–1518 (1992).
15. Kinoshita, Y. & Fukumoto, S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr. Rev.* **39**, 274–291 (2018).
16. Lo, S. H., Lachmann, R., Williams, A., Piglowska, N. & Lloyd, A. J. Exploring the burden of X-linked hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study. *Qual. Life Res.* (2020) doi:10.1007/s11136-020-02465-x.
17. Che, H. H. *et al.* Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur. J. Endocrinol.* **174**, 325–333 (2016).
18. Forestier-Zhang, L. *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.* **11**, 1–9 (2016).

19. Beck-Nielsen, S. S. *et al.* FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J. Rare Dis.* **14**, 1–25 (2019).
20. Shimada, T. *et al.* FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J. Bone Miner. Res.* **19**, 429–435 (2004).
21. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people. *Highly specialised technologies guidance [HST8]* <https://www.nice.org.uk/guidance/hst8> (2018).
22. Athonvarangkul, D. & Insogna, K. L. New Therapies for Hypophosphatemia-Related to FGF23 Excess. *Calcif. Tissue Int.* **108**, 143–157 (2021).
23. Riddles, T., Saad, N. & Benham, H. Alternative causes of ankle pain in a patient with enthesopathy and X-linked hypophosphataemia. *Lancet* **395**, e97 (2020).
24. Brasil - MS/SAES-SCTIIE. Portaria conjunta n. 2 de 11/01/2022: PCDT Raquitismo e Osteomalácia. *Secretaria de Atenção à Saúde* 1–23 (2022).
25. Carpenter, T., Imel, E., Holm, I., Jan de Beur, S. & Insogna, K. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Res.* **26**, 1381–1388 (2011).
26. Sullivan, W., Carpenter, T., Glorieux, F., Travers, R. & Insogna, K. A prospective trial of phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in symptomatic adults with X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **75**, 879–885 (1992).
27. Imel, E. A., DiMeglio, L. A., Hui, S. L., Carpenter, T. O. & Econs, M. J. Treatment of X-Linked Hypophosphatemia with Calcitriol and Phosphate Increases Circulating Fibroblast Growth Factor 23 Concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**, 1846–1850 (2010).
28. Ultragenyx Brasil. Crysvita - Bula para profissionais de saúde. ANVISA - *Bulário eletrônico* <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Crysvita> (2022).
29. FDA - US Food and Drug Administration. Drug Approval Package: CRYSVITA (burosumab-twza). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=761068> (2018).
30. EMA - European Medicines Agency. Crysvita (burosumab). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/crysvita> (2023).
31. FDA - US Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals - burosumab-twza. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/detailedIndex.cfm?cfgridkey=296109> (2009).
32. Brasil - Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria n. 1 de 19 de fevereiro de 2021 (burosumabe). 1 http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210222_Portaria_04.pdf (2021).
33. Brasil - MS/CONITEC. Relatório de recomendação, nº 594. Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. *CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde* 61 http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210222_Relatorio_594_burosumabe_HLX_HM V.pdf (2021).
34. Weber, T. J. *et al.* Long-term Burosumab Administration Is Safe and Effective in Adults With X-linked Hypophosphatemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **108**, 155–165 (2023).
35. Kamenicky, P. *et al.* Benefit of burosumab in adults with X-linked hypophosphataemia (XLH) is maintained with long-term treatment. *RMD Open* **9**, e002676 (2023).
36. Vaisbich, M. H. *et al.* Real-world data of Brazilian adults with X-linked hypophosphatemia (XLH) treated with burosumab and comparison with other worldwide cohorts. *Mol. Genet. Genomic Med.* **12**, 1–27 (2024).
37. Fratzl-Zelman, N. *et al.* Bone Matrix Mineralization and Response to Burosumab in Adult Patients With X-Linked Hypophosphatemia: Results From the Phase 3, Single-Arm International Trial. *J.*

- Bone Miner. Res.* **37**, 1665–1678 (2022).
38. Munns, C. F. *et al.* Asia-Pacific Consensus Recommendations on X-Linked Hypophosphatemia: Diagnosis, Multidisciplinary Management, and Transition From Pediatric to Adult Care. *JBMR Plus* **7**, 1–22 (2023).
 39. González-Lamuño, D., Lorente, A., Isabel, M. & Yanes, L. Recomendaciones de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X : un consenso basado en el método ADAPTE. *Med. Clin. (Barc)*. **159**, 1–12 (2022).
 40. Laurent, M. R. *et al.* Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **12**, 1–20 (2021).
 41. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) meeting outcomes - may 2022 PBAC intracycle meeting - burosumab. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2022-05/May-2022-PBAC-Web-Outcomes.pdf> (2022).
 42. SMC - Scottish Medicines Consortium. burosumab (Crysvita) - Indication under review: Treatment of X-linked hypophosphataemia in adults. *Ultra Orphan Assessment* <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/burosumab-crysvita-ultra-orphan-smc2514/> (2023).
 43. Brasil - MS/Departamento de Informática. SIH/SUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS. *DATASUS - TABNET* <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>.
 44. Brasil - MS/Departamento de Informática. SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS. *DATASUS - TABNET* <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-ambulatorial-sia-sus/> (2024).
 45. Brasil - MS/SIGTAP. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. *SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS* <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> (2024).
 46. Brasil - MS/Departamento de Informática do SUS. Banco de Preços em Saúde (BPS). <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.
 47. Brasil - IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2022 - Panorama. https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/?utm_source=ibge&utm_medium=home&utm_campaign=portal (2023).
 48. Brasil - IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2022: População e domicílios. 75 <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv102011.pdf> (2023).
 49. Moreira, C. A. *et al.* Prevalence and clinical characteristics of X-linked hypophosphatemia in Paraná, southern Brazil. *Arch. Endocrinol. Metab.* (2020) doi:10.20945/2359-3997000000296.
 50. Brasil - ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar. Beneficiários de planos privados de saúde. *Dados e Indicadores do Setor* <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor> (2023).
 51. Briot, K. *et al.* Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open* **7**, e001714 (2021).
 52. OrphaNet. X-linked hypophosphatemia. [https://www.orpha.net/en/disease/detail/89936?name=X-linked hypophosphatemia&mode=name](https://www.orpha.net/en/disease/detail/89936?name=X-linked%20hypophosphatemia&mode=name).
 53. NORD The National Association for Rare Diseases. NIH GARD Information: X-linked hypophosphatemia. *NIH - National Institutes of Health / Genetic and Rare Diseases Information Center* <https://rarediseases.org/gard-rare-disease/12943/x-linked-hypophosphatemia/> (2018).
 54. Rothenbuhler, A. *et al.* High Incidence of Cranial Synostosis and Chiari I Malformation in Children

- With X-Linked Hypophosphatemic Rickets (XLHR). *J. Bone Miner. Res.* **34**, 490–496 (2019).
55. Menezes Filho, H. & Correa, P. Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X. *Projeto Diretrizes AMB 1–10* https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/raquitismo-hipofosfatemico-ligado-ao-x.pdf (2004).
 56. Chan, J. C. Hypophosphatemic rickets. *Medscape - Drugs & Diseases* <https://emedicine.medscape.com/article/922305-overview> (2018).
 57. Glorieux, F. H., Sriver, C. R., Reade, T. M., Goldman, H. & Roseborough, A. Use of Phosphate and Vitamin D to Prevent Dwarfism and Rickets in X-Linked Hypophosphatemia. *N. Engl. J. Med.* **287**, 481–487 (1972).
 58. Giannini, S. *et al.* Burden of disease and clinical targets in adult patients with X-linked hypophosphatemia. A comprehensive review. *Osteoporos. Int.* **32**, 1937–1949 (2021).
 59. Marcucci, G. *et al.* Phosphate wasting disorders in adults. *Osteoporos. Int.* **29**, 2369–2387 (2018).
 60. Cartwright, D. W., Masel, J. P. & Latham, S. C. The Lumbar Spinal Canal in Hypophosphataemic Vitamin D-resistant Rickets. *Aust. N. Z. J. Med.* **11**, 154–157 (1981).
 61. Vera, C. L. *et al.* Paraplegia due to ossification of ligamenta flava in X-linked hypophosphatemia. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **22**, 710–715 (1997).
 62. Troeger, C. *et al.* Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis.* **18**, 1191–1210 (2018).
 63. Emma, F. *et al.* X-linked hypophosphatemic rickets: an Italian experts' opinion survey. *Ital. J. Pediatr.* **45**, 67 (2019).
 64. Whyte, M. P., Schranck, F. W. & Armamento-Villareal, R. X-linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**, 4075–4080 (1996).
 65. Gaucher, C. *et al.* PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum. Genet.* **125**, 401–411 (2009).
 66. SMC - Scottish Medicines Consortium. Burosumab solution for injection (Crysvita®) SMC2588. *Healthcare Improvement Scotland* 1–18 <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8025/burosumab-crysvita-reassessment-final-dec-2023-for-website.pdf> (2023).
 67. Ito, N. Adult Presentation of X-Linked Hypophosphatemia. *Endocrines* **3**, 375–390 (2022).
 68. Polisson, R. P. *et al.* Calcification of Entheses Associated with X-Linked Hypophosphatemic Osteomalacia. *N. Engl. J. Med.* **313**, 1–6 (1985).
 69. Ruppe, M. D. X-Linked Hypophosphatemia. *Gene Reviews* 1–22 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/pdf/Bookshelf_NBK83985.pdf (2017).
 70. Ito, N. *et al.* Burden of disease of X-linked hypophosphatemia in Japanese and Korean patients: a cross-sectional survey. *Endocr. J.* **69**, 373–383 (2022).
 71. Hawley, S. *et al.* Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **105**, e871–e878 (2020).
 72. Briot, K., Joos-Vandewalle, P., Lee, C. & Liu, J. PCR110 International X-Linked Hypophosphataemia (XLH) Registry: Capturing Patient-Reported Outcome Data. *Value Heal.* **25**, S411–S412 (2022).
 73. United Nations - Department of Economic and Social Affairs / Population Division. World Population Prospects 2022. *Population 1950-2100* <https://population.un.org/wpp/>.
 74. Rothenbuhler, A., Schnabel, D., Högl, W. & Linglart, A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism.* **103**, (2020).
 75. Shanbhogue, V. V., Hansen, S., Jørgensen, N. R. & Beck-Nielsen, S. S. Impact of Conventional

- Medical Therapy on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Adult Patients with X-Linked Hypophosphatemia: A 6-Year Prospective Cohort Study. *Calcif. Tissue Int.* **102**, 321–328 (2018).
76. Verge, C. F. *et al.* Effects of Therapy in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *N. Engl. J. Med.* **325**, 1843–1848 (1991).
77. Portale, A. A. *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.* **105**, 271–284 (2019).
78. Joppi, R., Bertele, V. & Garattini, S. Orphan drug development is progressing too slowly. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **61**, 355–360 (2006).
79. da Gama Pereira, A. B. C. N., Sampaio Lacativa, M. C., da Costa Pereira, F. F. C. & Papais Alvarenga, R. M. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **4**, 572–579 (2015).
80. Garau, M. & Mestre-Ferrandiz, J. Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries. *OHE Brief.* 1–32 (2009).
81. ANVISA. Crysvita (burosumabe) - Novo registro. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351402618201899/?nomeProduto=crysvita> (2019).
82. ANVISA. RDC N° 205, de 28 de dezembro de 2017. *Diário Oficial da União DOU* vol. 249 28–114 https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/1486126/do1-2017-12-29-resolucao-rdc-n-205-de-28-de-dezembro-de-2017-1486122 (2017).
83. Brasil - Ministério da Saúde / SECTICS. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos 1a edição eletrônica com atualizações da 4a edição impressa. *CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde* 124 (2021).
84. Dijkers, M. Introducing GRADE: a systematic approach to rating evidence in systematic reviews and to guideline development. *Present. KT Updat.* **1**, 1–9 (2013).
85. Liberati, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* **62**, e1–e34 (2009).
86. Insogna, K. L. *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J. Bone Miner. Res.* **33**, 1383–1393 (2018).
87. Insogna, K. L. *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.* **34**, 2183–2191 (2019).
88. Skrinar, A. *et al.* PRO152 Confirmatory Psychometric Validation of the Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Inventory (Womac) in Adult X-Linked Hypophosphatemia (XLh). in *ISPOR conference* (Elsevier Inc, Copenhagen, Denmark, 2019). doi:10.1016/j.jval.2019.09.2481.
89. Skrinar, A., Theodore-Oklot, C. & Bonner, N. PRO154 Confirmatory psychometric validation of the brief pain inventory (BPI-SF) in adult X-linked hypophosphataemia (XLH). in *ISPOR conference* (Copenhagen, Denmark, 2019).
90. Nixon, A., Williams, A. & Theodore-Oklot, C. Psychometric validation of the Brief Fatigue Inventory (BFI) in adult X-linked hypophosphataemia (XLH). in *ISPOR conference* (Copenhagen, Denmark, 2019).
91. WOMAC®. WOMAC Osteoarthritis Index. <https://womac.com/index.php> (2021).
92. Cleeland, C. The Brief Pain Inventory. *Pain Research Group* https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf (2009).
93. Mendoza, T. R. *et al.* The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients. *Cancer* **85**, 1186–1196 (1999).

94. Hartmann, M. A. *et al.* Quantitative Backscattered Electron Imaging of Bone Using a Thermionic or a Field Emission Electron Source. *Calcif. Tissue Int.* **109**, 190–202 (2021).
95. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. burosumab - project number SR0602-000. <https://www.cadth.ca/burosumab> (2020).
96. Yanes, M. I. L. L. *et al.* Health-related quality of life of X-linked hypophosphatemia in Spain (PRE-PRINT). *Orphanet J. Rare Dis.* **17**, 298 (2022).
97. Yanes, M. I. L. L. *et al.* Health - related quality of life of X - linked hypophosphatemia in Spain (PUBLICAÇÃO FINAL). *Orphanet J. Rare Dis.* **0**, 1–8 (2022).
98. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde 2a ed. *CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde* 134 https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf (2014).
99. Brasil - Ministério da Saúde / SECTICS. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. *CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde* 1–75 https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf (2012).
100. Brasil - MS/SAS. Port SAS n. 209: PCDT Raquitismo e Osteomalácia. *Secretaria de Atenção à Saúde* <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-raqitismo-e-osteomalacia-2010.pdf> (2010).
101. Merchan, L. P. *et al.* Economic analysis of the different endodontic instrumentation techniques used in the Unified Health System. *BMC Oral Health* 1–10 (2022) doi:10.1186/s12903-022-02369-x.
102. Brasil - IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). BRASIL: Tábua Completa de Mortalidade - Homens 2022. *DATASUS* <https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-desde-1996-pela-cid-10> (2023).
103. Brasil - IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). BRASIL: Tábua Completa de Mortalidade - Mulheres 2022. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados> (2023).
104. Klop, C., van Staa, T. P., Cooper, C., Harvey, N. C. & de Vries, F. The epidemiology of mortality after fracture in England: variation by age, sex, time, geographic location, and ethnicity. *Osteoporos. Int.* **28**, 161–168 (2017).
105. Kanis, J. A. *et al.* The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos. Int.* **15**, 20–26 (2004).
106. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. *Data on File. UX023-CL201 Clinical Study Report - Week 48 Analysis (May 16, 2017).* (2017).
107. Wailoo, A., Hernandez Alava, M. & Escobar Martinez, A. Modelling the relationship between the WOMAC osteoarthritis index and EQ-5D. *Health Qual. Life Outcomes* **12**, 2–7 (2014).
108. Brasil - MS/CMED (Camara de Regulação do Mercado Farmacêutico) & Brasil - MS/CMED. Lista de Preços Máximos de Medicamentos no Brasil para Venda ao Governo (PMVG) - 14/03/2024. *Câmara de Regulação do Mercado Farmacêutico, CMED* https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/xls_conformidade (2024).
109. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, I. e I. E. em S. D., de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos & Brasil - Ministério da Saúde- Secretaria de Ciência Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - Departamento de Assistência Farmacêutica. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. 183 <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf> (2022).
110. Brasil - MS/CMED (Camara de Regulação do Mercado Farmacêutico). Lista de Preços Máximos de Medicamentos ao Consumidor (PMC) - 14/03/2024. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/xls_conformidade

- br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/arquivos/pdf_conformidade_site_20240207_072034579.pdf/@download/file.
111. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. *Data on File. UX023-CL303 Clinical Study Report - Week 48 Analysis (April 9, 2018)*. (2018).
 112. Optum. *Disease Condition and Quality of Life in Children and Adults with XLH, Adult Tables (Data on File)*. (2016).
 113. Ribeiro, S. Z. da S. R. *et al.* Custos e Qualidade de Vida de Pacientes em Cuidados Paliativos. **12**, 1688–95 (2018).
 114. Brasil - IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Panorama - População: Pirâmide Etária 2022. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama> (2023).
 115. Brasil. Ministério da Saúde. SCTIE. Conitec aprova proposta de uso de limiares de custo-efetividade (LCE) nas decisões em saúde. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/conitec-aprova-proposta-de-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-lce-nas-decisoes-em-saude> (2022).
 116. Nestler-Parr, S. *et al.* Challenges in Research and Health Technology Assessment of. *Value Heal.* **21**, 493–500 (2018).
 117. NCD - US National Council on Disability. Quality-Adjusted Life Years and the Devaluation of Life with Disability Part of the Bioethics and Disability Series National Council on Disability. (2019).
 118. Brasil - Ministério da Saúde. Portaria n. 199 de 30/01/2014: Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. 1–12 http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html (2014).
 119. Brasil - IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Tábuas Completas de Mortalidade - 2021. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?edicao=35598&t=resultados>.
 120. Fulop, T. Nephrocalcinosis. *Medscape Drugs & Diseases* <https://emedicine.medscape.com/article/243911-overview> (2021).
 121. Stürznickel, J. *et al.* Bilateral Looser zones or pseudofractures in the anteromedial tibia as a component of medial tibial stress syndrome in athletes. *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.* **29**, 1644–1650 (2021).

Anexo 1

Informações complementares da bula de Crysvida®

Neste anexo são apresentadas informações adicionais de Crysvida® (burosumabe), obtidas a partir da bula do produto, que não foram incluídas no corpo principal deste PTC ²⁸ por motivos de racionalização do volume do texto.

A forma completa da bula pode ser acessada através do Bulário Eletrônico da ANVISA, no link ²⁸

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X é causada pelo excesso do FGF23 [*fibroblast growth factor 23* (fator 23 de crescimento de fibroblastos)] que suprime a reabsorção tubular renal de fósforo e a produção renal da 1,25-diidroxivitamina D. O burosumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga e inibe a atividade biológica da FGF23, restaurando a reabsorção renal de fósforo e aumentando a concentração sérica da 1,25-diidroxivitamina D.

Propriedades farmacodinâmicas

Após a administração subcutânea de burosumabe em sujeitos com HLX, concentrações maiores de burosumabe foram associadas com maior aumento dos níveis séricos de fósforo. O aumento no fósforo sérico foi reversível e chegou próximo do valor basal com eliminação de burosumabe sistêmico.

A proporção da taxa entre T_{mP}/TFG^* demonstrou aumentos dependentes da dose com relação ao valor basal.

A elevação do FGF23 total sérico foi observada após o início do tratamento com burosumabe, no entanto, a implicação clínica é desconhecida.

Propriedades farmacocinéticas

Os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram observados em pacientes com HLX submetidos à posologia inicial recomendada e aprovada com base em um paciente de 70 kg, salvo de outro modo especificado.

O burosumabe exibiu farmacocinética linear após injeções subcutâneas no intervalo de dose de 0,1 a 1 mg/kg (0,08 a 0,8 vezes a dose máxima recomendada e aprovada com base em um paciente de 70 kg).

A média da concentração mínima em estado de equilíbrio dinâmico ($\pm$ DP) de burosumabe foi de 5,8 ($\pm$ 3,4) mcg/mL em pacientes adultos.

Absorção

Os valores médios de T_{max} do burosumabe variaram de 8 a 11 dias.

Distribuição

O volume aparente de distribuição do burosumabe é de 8 L.

Eliminação

* T_{mP}/TFG = Taxa Máxima Tubular Renal de Reabsorção de Fósforo / Taxa Máxima de Filtração Glomerular

A depuração aparente é de 0,290 L/dia. A meia-vida do burosumabe é de aproximadamente 19 dias.

Metabolismo

Não foi definida a via metabólica exata do burosumabe. Espera-se que o burosumabe seja degradado em peptídeos e aminoácidos pequenos por meio de vias catabólicas.

Populações específicas

Não foi observada nenhuma diferença clínica significativa na farmacocinética do burosumabe com base em idade.

O efeito de comprometimento renal ou hepático sobre a farmacocinética do burosumabe é desconhecido.

Pacientes pediátricos

A concentração mínima em estado de equilíbrio foi de 15,8 ($\pm$ 9,4) mcg/mL em pacientes de 5 a 12 anos e 11,2 ($\pm$ 4,6) mcg/mL em pacientes de 1 a 4 anos.

Potencial imunogênico

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e da especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade para anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, inclusive a sua metodologia, o manuseio das amostras, o momento da coleta das amostras, as medicações concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos para burosumabe nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou para outros produtos pode ser enganosa.

Em estudos clínicos, foram detectados anticorpos antimedicação (AAM) preexistentes em até 10% dos pacientes. Não foram detectados AAM em pacientes anticorpo-negativos no início do tratamento. Entretanto, o ensaio usado para medir AAM está sujeito à interferência do burosumabe sérico, possivelmente resultando em uma subestimativa da incidência de formação de anticorpos. Devido à limitação das condições do ensaio, o possível impacto clínico dos anticorpos para o burosumabe não é conhecido.

Toxicologia não clínica

Em modelos animais, a inibição de FGF23 pelo burosumabe aumentou o fósforo sérico e os níveis de 1,25 (OH)₂D e tiveram efeito sobre a mineralização óssea, metabolismo e turnover, consistente com o mecanismo de ação e a farmacologia do medicamento. Os efeitos ósseos incluíram alterações nos marcadores do metabolismo ósseo e aumentos na espessura e densidade do osso. O burosumabe não promoveu o desenvolvimento ósseo anormal. Respostas farmacológicas exageradas em animais normais e sem HLX incluíram hiperfosfatemia, renovação óssea acelerada (e em alguns casos, hiperostose* periosteal† e um aumento na resistência óssea) e mineralização ectópica de vários tecidos e órgãos. Mineralização ectópica foi observada em doses de burosumabe que resultaram em níveis de fósforo sérico suprafisiológico maiores do que aproximadamente 8 mg/dl em animais normais sem HLX. Em um estudo

* Hiperostose uma condição caracterizada pelo crescimento excessivo do osso

† Periosteó é uma membrana de tecido conectivo que reveste exteriormente os ossos e da qual podem formar-se elementos ósseos

em camundongos Hyp WT [*wild type* (tipo selvagem)] e hipofosfatêmicos, um modelo murino* de HLX, a mineralização ectópica foi marcadamente menor em camundongos hyp.

Em estudos toxicológicos de doses repetidas de até 40 semanas de duração em macacos cinomolgos, a mineralização dos testículos/túbulos seminíferos foi observada em macacos machos; porém, nenhuma alteração foi observada na análise do sêmen. Nenhum efeito adverso nos órgãos reprodutivos de fêmeas foi observado nesses estudos

Quando o paciente apresentar comprometimento renal grave ou doença renal em estágio terminal, pois estes quadros estão associados com metabolismo mineral anormal.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Foram relatadas reações de hipersensibilidade (ex.: erupção cutânea, urticária) em pacientes tratados com CRYSVITA. Suspenda o uso de CRYSVITA se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade e inicie tratamento médico apropriado (Reações adversas).

Hiperfosfatemia e risco de nefrocalcinose

Aumentos no fósforo sérico acima do limite superior da normalidade podem ser associados com maior risco de nefrocalcinose. Para pacientes que já estão usando CRYSVITA, pode ser necessária a interrupção e/ou redução da dose com base em seus níveis séricos de fósforo [consulte seção Posologia e modo de usar]

Mineralização ectópica

Foi observada mineralização ectópica, conforme manifestada por nefrocalcinose, em doentes com HLX 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 (ver Posologia e modo de usar). 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 paratireoide) 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 fósforo na urina a cada 3 meses.

Hiperfosfatemia

Deve monitorizar-se o nível de fósforo sérico em jejum do doente devido ao risco de hiperfosfatemia. Para diminuir o risco de mineralização ectópica, recomenda-se que a meta do nível de fósforo 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 (ver Posologia e modo de usar). Aconselha-se a determinação periódica do nível de fósforo sérico pós-prandial.

* Murino = referente a roedores (ratos)

Reações no local da injeção

A administração de Crysvita® pode causar reações no local da injeção. Suspenda o uso de Crysvita® se ocorrerem reações graves no local da injeção e administre tratamento médico apropriado [consulte Reações adversas].

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e o uso de máquinas

É possível que Crysvita® cause tontura e afete a capacidade de andar de bicicleta, usar qualquer ferramenta ou máquina ou dirigir. Se achar que foi afetado, evite tais atividades e consulte o seu médico.

Carcinogênese, mutagênese, efeitos na fertilidade

Estudos de genotoxicidade e de carcinogenicidade não foram realizados com o burosumabe.

Não há dados humanos disponíveis sobre o efeito do burosumabe na fertilidade. No estudo toxicológico reprodutivo e de desenvolvimento realizado em macacas cinomolgas grávidas, mineralização moderada da placenta foi observada em animais grávidas que receberam 30 mg/kg e burosumabe e ocorreu em animais com pico de concentração de fósforo sérico maior do que aproximadamente 8 mg/dL. Um aumento da perda fetal, redução do período de gestação e/ou uma incidência aumentada de partos prematuros foram observados em macacas grávidas nas doses $\geq 0,3$ mg/kg que corresponderam às exposições ao burosumabe que são $\geq 0,875$ vezes (baseado na AUC) que os níveis clínicos antecipados. O burosumabe foi detectado no soro de fetos, indicando que o mesmo foi transportado através da placenta para os fetos. Não houve evidências de efeitos teratogênicos. Mineralização ectópica não foi observada em fetos ou filhotes. O burosumabe não afetou o crescimento pré e pós-natal, incluindo a capacidade de sobrevivência dos filhotes.

Populações especiais

Gravidez

Não há dados disponíveis sobre o uso de Crysvita® em gestantes para determinar o risco de desfecho adverso de desenvolvimento do feto associado ao medicamento. No útero, a exposição a burosumabe em fêmeas de macacos cinomolgos não resultou em efeitos teratogênicos. Foram observados efeitos adversos como perda fetal tardia e nascimento prematuro em fêmeas prenhes de macaco cinomolgo, entretanto, é improvável que esses efeitos indiquem risco clínico, pois eles ocorreram com uma exposição ao medicamento, por AUC, 64 vezes mais elevada do que a exposição humana de 1 mg/kg a cada 4 semanas e, em macacas que não tinham HLX, foram acompanhados de hiperfosfatemia materna e mineralização placentária. A concentração de fósforo sérico deve ser monitorada durante toda a gestação. Em caso de gravidez, ligue para 1-888-756-8657, o número destinado à comunicação de Eventos Adversos da Ultragenyx.

O risco a priori de defeitos congênitos importantes e de aborto para a população indicada é desconhecido; entretanto, na população geral dos EUA, o risco estimado *a priori* de defeitos congênitos importantes é de 2% a 4% e de aborto é de 15% a 20% das gravidezes clinicamente reconhecidas.

Dados em animais

Em um estudo de toxicidade reprodutiva em fêmeas de macacos cinomolgos sem HLX, o burosumabe foi administrado por via intravenosa uma vez a cada duas semanas do Dia 20 de gestação até o parto ou

cesárea no Dia 133, que inclui o período de organogênese, em doses de 1, 7 e 64-vezes a exposição humana à dose para humano adulto de 1 mg/kg a cada 4 semanas. O tratamento não resultou em efeitos teratogênicos em fetos ou crias. Foram observados aumento de perda fetal tardia, redução do período de gestação e aumento de nascimentos prematuros com exposição 64 vezes maior que a exposição humana à dose para humanos adultos, concomitante com hiperfosfatemia e mineralização placentária. O burosumabe foi detectado no soro de fetos, indicando transporte através da placenta. Hiperfosfatemia, mas não mineralização ectópica, estava presente em fetos e crias de fêmeas com exposição 64 vezes a exposição humana à dose de 1 mg/kg a cada 4 semanas. O burosumabe não afetou o crescimento pré e pós-natal, inclusive a capacidade de sobrevivência das crias.

Lactação

Não há informações referentes à presença de burosumabe no leite humano, ou aos efeitos do burosumabe na produção de leite ou no lactente. A IgG materna está presente no leite materno. Entretanto, os efeitos da exposição gastrointestinal e da exposição sistêmica limitada ao burosumabe no lactente são desconhecidos. A falta de dados clínicos durante a lactação impede uma definição clara do risco do Crysvida® para um bebê durante a lactação. Entretanto, os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica do Crysvida® apresentada pela mãe e com quaisquer possíveis efeitos adversos desse medicamento ou da condição materna subjacente sobre o lactente.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia do Crysvida® foram estabelecidas em pacientes pediátricos de 1 ano ou mais. A eficácia em pacientes pediátricos de 1 ano ou mais com HLX é baseada em estudos abertos de 52 pacientes pediátricos com HLX com idades entre 5 e 12 anos (Estudo 1) e de 13 pacientes pediátricos com HLX com idades entre 1 e 4 anos (Estudo 2) que avaliaram o fósforo sérico e achados radiográficos. A eficácia em adolescentes é apoiada por estudos em pacientes pediátricos com idade inferior a 13 anos.

A posologia dessa faixa etária foi obtida usando-se modelagem e simulação de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos em pacientes adultos e pediátricos.

A segurança e a eficácia do Crysvida® em pacientes pediátricos com HLX com idade inferior a 1 ano não foram estabelecidas (consulte Reações Adversas e Resultados de Eficácia)

Uso geriátrico

Os estudos clínicos do Crysvida® não incluíram números suficientes de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se a resposta deles é diferente da de pacientes mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças entre as respostas de pacientes idosos e mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser feita com cuidado, normalmente iniciando na extremidade mais baixa do intervalo de dose, tendo em vista a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS INTERAÇÕES

Nenhum estudo de interação foi realizado. O burosumabe é uma proteína humana recombinante e não se espera que interaja com outros medicamentos.

Anexo 2

Taxas de mortalidade da População Brasileira

As taxas de mortalidade foram coletadas do site do IBGE e são apresentadas pela Tabela 57. Os cálculos foram interrompidos ao atingir a idade de 79 anos, acima do qual o valor aplicado passa a ser de 100%, conforme consta na publicação “Tábuas completas de mortalidade Brasil 2021” do IBGE¹¹⁹. Assumimos o valor de 100% a partir dos 80 anos tanto por ser essa a informação disponível na referência quanto por adotar a premissa os indivíduos com HLX com idade ≥ 80 anos possivelmente não serão detectáveis ou não estarão interessados em iniciar uma terapia, seja ela convencional ou com burosumabe.

Os valores contidos nas colunas Q(x) e E(x) referem-se às probabilidades de morte entre duas idades consecutivas e a expectativa de vida à idade “x”, e foram extraídas da publicação “Tábuas completas de mortalidade Brasil 2021” do IBGE¹¹⁹. A coluna Q(x) com F resulta da aplicação do risco adicional de morte para indivíduos que sofrem fraturas (quadril, punho, úmero, coluna vertebral, costelas ou pélvis), estimado por Klop C *et al.* (2017)¹⁰⁴ e que apresenta um valor de 4,32 para homens e 2,73 para mulheres, sendo aplicado apenas após os indivíduos terem ultrapassado a idade de 50 anos (em cumprimento dos dados oriundos da publicação).

Tabela 57: Tábuas de mortalidade sem e com fraturas ósseas em 2021 – idades entre 19 e 100 anos

Idade x	Homens			Mulheres		
	Q(x)	Q(x) com F	E(x)	Q(x)	Q(x) com F	E(x)
19	0,1836%	0,1836%	54,65	0,0437%	0,0437%	78,95
20	0,1995%	0,1995%	53,78	0,0448%	0,0448%	78,88
21	0,2148%	0,2148%	52,91	0,0463%	0,0463%	77,95
22	0,2248%	0,2248%	52,06	0,0479%	0,0479%	77,00
23	0,2282%	0,2282%	51,19	0,0495%	0,0495%	76,03
24	0,2265%	0,2265%	50,33	0,0514%	0,0514%	75,06
25	0,2225%	0,2225%	49,47	0,0533%	0,0533%	74,08
26	0,2192%	0,2192%	48,60	0,0555%	0,0555%	73,10
27	0,2173%	0,2173%	47,73	0,0583%	0,0583%	72,11
28	0,2183%	0,2183%	46,86	0,0618%	0,0618%	71,13
29	0,2216%	0,2216%	45,99	0,0660%	0,0660%	70,14
30	0,2254%	0,2254%	45,11	0,0707%	0,0707%	69,16
31	0,2290%	0,2290%	44,24	0,0758%	0,0758%	68,17
32	0,2336%	0,2336%	43,36	0,0810%	0,0810%	67,19
33	0,2393%	0,2393%	42,48	0,0860%	0,0860%	66,21
34	0,2462%	0,2462%	41,60	0,0913%	0,0913%	65,23
35	0,2545%	0,2545%	40,72	0,0972%	0,0972%	64,26
36	0,2641%	0,2641%	39,84	0,1041%	0,1041%	63,28
37	0,2751%	0,2751%	38,96	0,1119%	0,1119%	62,31
38	0,2876%	0,2876%	38,08	0,1207%	0,1207%	61,34
39	0,3018%	0,3018%	37,21	0,1307%	0,1307%	60,38
40	0,3178%	0,3178%	36,33	0,1537%	0,1537%	59,41
41	0,3359%	0,3359%	35,46	0,1677%	0,1677%	58,45
42	0,3566%	0,3566%	34,59	0,1840%	0,1840%	57,49
43	0,3801%	0,3801%	33,72	0,2022%	0,2022%	56,53
44	0,4065%	0,4065%	32,86	0,2221%	0,2221%	55,57
45	0,4355%	0,4355%	32,00	0,2432%	0,2432%	54,61

Idade	Homens			Mulheres		
	Q(x)	Q(x) com F	E(x)	Q(x)	Q(x) com F	E(x)
46	0,4671%	0,4671%	31,16	0,2651%	0,2651%	53,65
47	0,5016%	0,5016%	30,31	0,2873%	0,2873%	52,69
48	0,5393%	0,5393%	29,48	0,3105%	0,3105%	51,74
49	0,5802%	0,5802%	28,65	0,3355%	0,3355%	50,78
50	0,6243%	1,7044%	27,82	0,3627%	0,9901%	49,82
51	0,6718%	1,8339%	27,00	0,3915%	1,0688%	48,87
52	0,7227%	1,9730%	26,19	0,4220%	1,1519%	47,92
53	0,7773%	2,1222%	25,39	0,4545%	1,2409%	46,97
54	0,8358%	2,2818%	24,59	0,4903%	1,3386%	46,02
55	0,8991%	2,4546%	23,80	0,5296%	1,4459%	45,07
56	0,9669%	2,6397%	23,03	0,5720%	1,5615%	44,13
57	1,0382%	2,8342%	22,27	0,6176%	1,6860%	43,18
58	1,1127%	3,0377%	21,52	0,6673%	1,8216%	42,25
59	1,1917%	3,2533%	20,78	0,7219%	1,9708%	41,31
60	1,2770%	3,4862%	20,05	0,7828%	2,1370%	40,38
61	1,3703%	3,7410%	19,32	0,8510%	2,3233%	39,45
62	1,4724%	4,0198%	18,61	0,9277%	2,5327%	38,52
63	1,5846%	4,3261%	17,91	1,0134%	2,7666%	37,60
64	1,7080%	4,6627%	17,22	1,1071%	3,0225%	36,69
65	1,8399%	5,0230%	16,54	1,2102%	3,3037%	35,78
66	1,9842%	5,4169%	15,88	1,3255%	3,6186%	34,87
67	2,1490%	5,8667%	15,23	1,4550%	3,9720%	33,97
68	2,3388%	6,3850%	14,60	1,5988%	4,3646%	33,07
69	2,5526%	6,9687%	13,97	1,7545%	4,7898%	32,18
70	2,7839%	7,6000%	13,36	1,9238%	5,2519%	31,29
71	3,0313%	8,2754%	12,76	2,1121%	5,7660%	30,41
72	3,3015%	9,0132%	12,17	2,3225%	6,3403%	29,53
73	3,5972%	9,8203%	11,60	2,5551%	6,9754%	28,65
74	3,9191%	10,6991%	11,03	2,8051%	7,6580%	27,78
75	4,2657%	11,6453%	10,49	3,0747%	8,3940%	26,92
76	4,6387%	12,6638%	9,97	3,3736%	9,2098%	26,07
77	5,0443%	13,7709%	9,46	3,7070%	10,1201%	25,22
78	5,4866%	14,9785%	8,97	4,0755%	11,1260%	24,38
79	5,9683%	16,2936%	8,50	100,0000%	100,0000%	23,55
80	100%	100%		100%	100%	

Legenda: E(x) = expectativa de vida à idade “x” (coluna “Idade”); Q(x) = probabilidade de morte entre duas idades consecutivas; Q(x) com F = probabilidade de morte entre duas idades consecutivas para pacientes que sofreram fraturas (válido apenas a partir dos 50 anos de idade)

Fontes: “Tábuas completas de mortalidade Brasil 2021” do IBGE¹¹⁹; Klop C *et al.* (2017)¹⁰⁴

Anexo 3

Índices e sistemas usados para avaliação dos Desfechos Relatados pelo Paciente (PROs)

WOMAC - *Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index*

O WOMAC (Índice de Artrite das Universidades Western Ontario e McMaster) é um formulário de avaliação da percepção de pacientes acometidos por osteoartrite do quadril e do joelho, autoaplicável e amplamente utilizado na avaliação da evolução da doença e dos tratamentos utilizados. Ele é composto por 24 questões divididas em 3 subescalas:

- Dor (5 itens): ao caminhar, ao usar escadas, na cama, sentado ou deitado e em pé
- Rigidez (2 itens): após acordar e no final do dia
- Função Física (17 itens): usar escadas, sentar / levantar da posição sentada, curvar-se, caminhar, entrar / sair do carro, fazer compras, colocar / tirar meias, deitar / levantar da cama, entrar / sair do banho, entrar / sair do banheiro, realizar tarefas domésticas leves / pesadas.

O Índice WOMAC foi desenvolvido em 1982 nas Universidades Western Ontario e McMaster e está disponível em mais de 65 idiomas, com validações linguísticas.

O WOMAC foi validado para o uso na HLX através de estudos desenvolvidos por Skrinar A *et al.*. Para mais informações, sugerimos a leitura da seguinte publicação: Skrinar A, Theodore-Oklotka C, Bonner N. **Confirmatory psychometric validation of the Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Inventory (WOMAC) in adult X-linked hypophosphataemia (HLX).** *Presentation PROs152 at the 2019 ISPOR Conference*, 2–6 November. Copenhagen, Denmark 2019).

BPI – *Brief Pain Inventory*

O instrumento BPI – *Brief Pain Inventory* (ou Inventário Breve da Dor) é um questionário utilizado para avaliar a intensidade da dor e seu impacto na vida diária dos pacientes, frequentemente utilizado em pesquisas clínicas e em contextos de prática clínica para avaliar a dor em uma variedade de condições médicas.

Os parâmetros medidos pelo BPI incluem:

- Intensidade da dor: pode ser utilizado para avaliar a intensidade atual da dor sentida pelo paciente, ou a intensidade média sentida em um período definido (p.ex., nas últimas 24 horas, nos últimos 7 dias) ou, ainda, qual foi a pior dor sentida ao longo de um período definido.
- Interferência da dor: avalia o quanto é que a dor influencia a vida diária do paciente, incluindo sua capacidade de realizar atividades cotidianas, como trabalho, sono, relacionamentos sociais, atividades de lazer e funcionamento geral.

O BPI pode ser apresentado na sua versão integral (mais abrangente e detalhada, contendo 15 itens) ou a sua versão simplificada, denominada BPI-SF (*Brief Pain Inventory - Short Form*, que contém 9 itens).

Mais informações podem ser obtidas através da seguinte publicação: Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, *et al.* (March 2002). **Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care.** *J Pain Symptom Manage.* 23 (3): 239–55.

BFI – *Brief Fatigue Inventory*

O BFI – *Brief Fatigue Inventory* (Inventário Breve da Fadiga) é um instrumento de avaliação de qualidade de vida que foi desenvolvido para avaliar a intensidade da fadiga e seu impacto na vida diária dos pacientes. Este instrumento é frequentemente utilizado em contextos clínicos e de pesquisa para avaliar a fadiga em uma variedade de condições médicas, incluindo câncer, doenças crônicas, doenças autoimunes e outras condições de saúde.

O BFI geralmente inclui perguntas sobre a intensidade da fadiga, tanto no momento quanto durante um período específico (p.ex., nas últimas 24 horas ou nos últimos 7 dias), bem como questões sobre o quanto que essa fadiga impactou nas atividades diárias e no funcionamento geral do paciente.

Para mais informações, sugerimos a leitura do artigo Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, *et al.* The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999;85:1186–96.

SF-36 – *36-Item Short Form Survey*

O SF-36 é um questionário de PRO, autopreenchido, amplamente utilizado para medir a qualidade de vida relacionada à saúde em estudos de pesquisa e em prática clínica. Ele foi desenvolvido pela RAND Corporation nos Estados Unidos e é um dos instrumentos de medição mais amplamente validados e utilizados em todo o mundo.

O SF-36 é composto por 36 itens que abrangem oito dimensões principais de saúde:

- Limitações por problemas físicos.
- Limitações por problemas emocionais.
- Dor física.
- Saúde geral percebida.
- Vitalidade.
- Funções sociais.
- Limitações devido a problemas de saúde mental.
- Saúde mental.

Cada dimensão é pontuada em uma escala de 0 a 100, onde valores mais altos indicam melhor percepção de saúde ou melhor funcionamento. Além disso, as pontuações podem ser combinadas para gerar dois escores resumidos: um escore de saúde física e um escore de saúde mental.

Para mais informações, sugerimos visitar o site https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html

Anexo 4

Lista detalhada dos estudos que foram excluídos no processo de revisão sistemática

Códigos empregados para descrever a causa da recusa:

1 = Outras patologias ou em condições clínicas específicas (p.ex., HLX associada a COVID)

2 = Estudos de Fases I, II ou não relacionados à eficácia clínica ou ainda em andamento

3 = Estudos em crianças e/ou adolescentes

4 = Relatos de casos, apresentações em congressos científicos, editoriais, artigos de opinião, consensos, diretrizes e registros de ensaios clínicos

Tabela 58: Lista de publicações excluídas da revisão sistemática após a avaliação dos títulos

N	Autor principal	Ano	Periódico	Título da publicação	Causa
Títulos de artigos recuperados pela busca na Medline via PubMed					
1	Jan de Beur SM	2021	<i>J Bone Miner Res.</i>	<i>Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia.</i>	1
2	Kritmetapak K	2023	<i>Endocr Pract</i>	<i>Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics.</i>	2
3	Minisola S	2017	<i>Nat Rev Dis Primers</i>	<i>Tumour-induced osteomalacia.</i>	1
4	Ewert A	2023	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	<i>Effects of Burosumab Treatment on Mineral Metabolism in Children and Adolescents With X-linked Hypophosphatemia.</i>	3
5	Zhang X	2016	<i>J Clin Pharmacol</i>	<i>Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) in the first multiple ascending-dose trial treating adults with X-linked hypophosphatemia.</i>	2
6	Crotti C	2023	<i>Osteoporos Int</i>	<i>Long-term use of burosumab for the treatment of tumor-induced osteomalacia.</i>	1
7	Zhang X	2016	<i>J Clin Pharmacol</i>	<i>Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses from a 4-month intradose escalation and its subsequent 12-month dose titration studies for a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) in adults with X-linked hypophosphatemia.</i>	2
8	Zhukouskaya VV,	2021	<i>Eur J Endocrinol</i>	<i>Magnetic resonance imaging is a valuable tool to evaluate the therapeutic efficacy of burosumab in children with X-linked hypophosphatemia.</i>	2, 3
9	Jan de Beur SM	2023	<i>J Bone Miner Res</i>	<i>Burosumab Improves Patient-Reported Outcomes in Adults With Tumor-Induced Osteomalacia: Mixed-Methods Analysis</i>	1

10	Oe Y	2021	Medicine (Baltimore)	Favorable effects of burosumab on tumor-induced osteomalacia caused by an undetectable tumor: A case report.	1
11	Sugarman J	2023	Bone	The efficacy and safety of burosumab in two patients with cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome.	2, 4
12	Baroncelli GI	2021	J Pediatr Endocrinol Metab	Management of patients with X-linked hypophosphatemic rickets during Covid-19 pandemic lockdown.	1
13	Sandy JL	2022	J Paediatr Child Health	Clinical practice guidelines for paediatric X-linked hypophosphataemia in the era of burosumab.	3
14	Whyte MP	2020	Bone	Hypophosphatemic osteosclerosis, hyperostosis, and enthesopathy associated with novel homozygous mutations of DMP1 encoding dentin matrix protein 1 and SPP1 encoding osteopontin: The first digenic SIBLING protein osteopathy?	1
15	Amarnani R	2020	Rheumatology (Oxford)	Novel use of burosumab in refractory iron-induced FGF23-mediated hypophosphataemic osteomalacia.	1
16	Sinigaglia L	2021	Bone	Tumor induced osteomalacia: A single center experience on 17 patients	1
17	Toi N	2023	Endocr J	Improvement in the mobility of a patient with fibroblast growth factor 23-related hypophosphatemic osteomalacia and decompensated liver cirrhosis in response to burosumab: a case report.	4, 1
18	Arcidiacono T	2022	Endocrine	Efficacy of burosumab in healing a long-standing femoral fracture in an adult patient with X-linked hypophosphatemic rickets.	4
19	Rendina D	2022	J Clin Endocrinol Metab	Tumor-induced Osteomalacia: A Systematic Review and Individual Patient's Data Analysis	1
20	Takashi Y	2022	Front Endocrinol (Lausanne)	Combined treatment by burosumab and a calcimimetic can ameliorate hypophosphatemia due to excessive actions of FGF23 and PTH in adult HLX with tertiary hyperparathyroidism: A case report.	4
21	Hidaka N	2022	J Bone Miner Res	Clinical Challenges in Diagnosis, Tumor Localization and Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia: Outcome of a Retrospective Surveillance	1
22	Alikasifoglu A	2021	J Pediatr Endocrinol Metab	Long-term effect of conventional phosphate and calcitriol treatment on metabolic recovery and catch-up growth in children with PHEX mutation.	3
23	Lee SK	2021	J Clin Pharmacol	Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Burosumab in Adult and Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemia	2
Títulos de artigos recuperados pela busca no site da The Cochrane Library, englobando EMBASE					
1	Haddley K	2017	Drugs Future	Burosumab	4
2	Carpenter TO	2017	Osteopor Intern	Effects of KRN23, an anti-FGF23 antibody, in patients with tumor-induced osteomalacia or epidermal nevus syndrome-associated osteomalacia: interim results from a phase 2 study	1
3	Whyte M	2017	J Bone Min Res	Burosumab (KRN23), a fully human anti-FGF23 monoclonal antibody for x-linked hypophosphatemia (HLX): final 64-week results of a randomized, open-label phase 2 study of 52 children	3
4	Imel EA	2021	Curr Osteopor Rep	Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia	3
5	Carpenter TO	2018	NEJM	Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia	3
6	EUCTR2016-000600-29-IE	2016	WHO Intern Clin Trial Reg Plat	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia (HLX)	3, 4
7	Imel EA	2018	J Bone Min Res	Burosumab improved rickets, phosphate metabolism, and clinical outcomes compared to conventional therapy in children with HLX	3
8	Ward LM	2022	J Clin Endocr Metab	Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia	3

9	Portale AA	2018	<i>J Amer Soc Nephrol</i>	<i>Burosumab improved rickets and clinical outcomes compared to conventional therapy in children with HLX</i>	3
10	De Beur SJ	2017	<i>Actual Osteologia</i>	<i>Effect of human monoclonal Anti-FGF23 Antibody in X-linked hypophosphatemia and tumoral hypophosphatemic osteomalacia (TIO)</i>	1
11	Imel EA	2019	<i>J Bone Min Res</i>	<i>Burosumab resulted in better clinical outcomes than continuation with conventional therapy in younger and older children with X-linked hypophosphatemia</i>	3
12	Imel EA	2019	<i>Lancet</i>	<i>Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial</i>	3
13	Linglart A	2022	<i>J Clin Endocr Metab</i>	<i>Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children With X-Linked Hypophosphatemia</i>	3
14	Imel EA	2023	<i>J Clin Endocr Metab</i>	<i>Burosumab Versus Phosphate/Active Vitamin D in Pediatric X-Linked Hypophosphatemia: a Sub-group Analysis by Dose Level</i>	3
15	Imel EA	2020	<i>J Endocr Soc</i>	<i>Burosumab Resulted in Greater Clinical Improvements Compared with Higher-dose Conventional Therapy in Children with X-linked Hypophosphatemia (HLX)</i>	3
16	Padidela R	2021	<i>Calcif Tissue Intern</i>	<i>Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia</i>	3
17	Boot A	2019	<i>Horm Res Paed</i>	<i>Benefits of long-term burosumab persist in 11 girls with x-linked hypophosphatemia (HLX) who transitioned into adolescence during the phase 2 CL 201 trial</i>	3
18	Nilsson O	2018	<i>Horm Res Paed</i>	<i>Burosumab improved rickets, phosphate metabolism, and clinical outcomes compared to conventional therapy in children with x-linked hypophosphatemia (HLX)-a randomized controlled phase 3 study</i>	3
19	Nilsson O	2019	<i>Calcif Tissue Intern</i>	<i>Burosumab showed greater improvement in phosphate metabolism, rickets, and bowing than continuation with conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia (HLX)</i>	3
20	Whyte M	2019	<i>J Bone Min Res</i>	<i>Benefits of long-term burosumab persist in 11 girls with X-linked hypophosphatemia (HLX) who transitioned into adolescence during the phase 2 CL201 trial</i>	3
21	Carpenter TO	2018	<i>J Bone Min Res</i>	<i>Sustained efficacy and safety of burosumab, an anti-FGF23 monoclonal antibody, for 88 weeks in children and early adolescents with x-linked hypophosphatemia (HLX)</i>	3
22	Linglart A	2018	<i>Horm Res Paed</i>	<i>Burosumab, a fully human anti-FGF23 monoclonal antibody, for X-linked hypophosphatemia (HLX): sustained improvement in two phase 2 trials in affected children 1-12 years old</i>	3
23	Hogler W	2019	<i>Osteopor Intern</i>	<i>Burosumab resulted in greater improvement in phosphate metabolism, rickets, growth, and mobility than continuation with conventional therapy in children with x-linked hypophosphatemia (HLX)</i>	3
24	Imel EA	2020	<i>J Bone Min Res</i>	<i>In Pediatric X-linked Hypophosphatemia (HLX), Burosumab Improved Clinical Outcomes Versus Higher and Lower Doses of Oral Phosphate and/or Active Vitamin D</i>	
25	Emma F	2023	<i>Pediat Nephrol</i>	<i>BUR-CL207, AN OPEN-LABEL, MULTICENTRE, NON-RANDOMISED STUDY TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND EFFICACY OF BUROSUMAB IN INFANTS WITH X-LINKED HYPOPHOSPHATAEMIA: SUMMARY OF PARTICIPANT ENROLMENT</i>	3
26	Padidela R	2022	<i>Horm Res Paed</i>	<i>Patient-reported outcomes from a randomized open-label phase 3 trial comparing burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: results from the 24-week treatment extension period</i>	3
27	Carpenter TO	2019	<i>J Bone Min Res</i>	<i>Continued improvement in clinical outcomes with long-term burosumab, a fully human anti-FGF23 monoclonal antibody: results from a 3-year, phase 2, clinical trial in children with X-linked hypophosphatemia (HLX)</i>	3
28	Hogler W	2019	<i>Horm Res Paed</i>	<i>Burosumab resulted in better clinical outcomes than continuation with conventional therapy in both younger (1-4 years-old) and older (5-12 years-old) children with X-linked hypophosphatemia</i>	3
29	Linglart A	2019	<i>Horm Res Paed</i>	<i>Continued improvement in clinical outcomes with burosumab, a fully human anti-FGF 23 monoclonal antibody: results from a 3-year, phase 2, clinical trial in children with x-linked hypophosphatemia (HLX)</i>	3

30	Imel EA	2019	Lancet	Erratum: burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial (The Lancet, 2019)	3
31	Ward LM	2019	Horm Res Paed	Burosumab resulted in greater improvement in clinical outcomes than continuation with conventional therapy in younger (1-4 years-old) and older (5-12 years-old) children with X-linked hypophosphatemia (HLX)	3
32	NCT02163577	2014	clinicaltrials.gov	Study of KRN23, a Recombinant Fully Human Monoclonal Antibody Against FGF23, in Pediatric Subjects With X-linked Hypophosphatemia (HLX)	3, 4
33	Hogler W	2017	Calcif Tissue Intern	A randomized, open-label phase 2 study of KRN23, an investigational fully human anti-FGF23 monoclonal antibody, in children with X-linked hypophosphatemia (HLX): 64-week results	3
34	Carpenter TO	2016	Endocr Reviews	Randomized, open-label, dose-finding, phase 2 study of KRN23, a human monoclonal anti-FGF23 antibody, in children with x-linked hypophosphatemia (HLX)	3
35	Zhang X	2013	J Bone Min Res	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) after single-dose administration to patients with X-linked hypophosphatemia	2
36	NCT02915705	2016	clinicaltrials.gov	Efficacy and Safety of KRN23 Versus Oral Phosphate and Active Vitamin D Treatment in Pediatric Patients With X Linked Hypophosphatemia (HLX)	3, 4
37	Carpenter TO	2017	Osteopor Intern	A randomized, open-label phase 2 study of KRN23, an investigational fully human anti-FGF23 monoclonal antibody, in children with x-linked hypophosphatemia (HLX): 64-weeks results	3
38	Paludan CG	2022	J Pediat Endocr Metabol	Complications of orthopedic treatment in patients diagnosed with X-linked hypophosphatemic rickets	2
39	Carpenter TO	2016	Horm Res Paed	Effect of KRN23, a fully human anti-FGF23 monoclonal antibody, on rickets in children with X-linked hypophosphatemia (HLX): 40-week interim results from a randomized, open-label phase 2 study	3, 4
40	Linglart A	2016	Horm Res Paed	Effect of KRN23, a fully human anti-FGF23 monoclonal antibody, on rickets in children with X-linked hypophosphatemia (HLX): 40-week interim results from a Randomized, open-label phase 2 study	3, 4
41	Portale AA	2018	Pediatrics	Effect of KRN23, a fully human anti-FGF23 monoclonal antibody, on rickets in children with x-linked hypophosphatemia (HLX): 40-week interim results from a randomized, open-label phase 2 study	3
42	Thacher TD	2019	Bone	Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: utility of the radiographic Rickets Severity Score	2
43	Thacher TD	2019	Calcif Tissue Intern	The relationship of radiographic rickets severity score with clinical outcomes in children with x-linked hypophosphatemia	3, 2
44	EUCTR2014-000406-35-FR	2015	European Trials	A clinical study (phase 2) in hereditary Rickets (HLX) in children to assess the safety and working of the antibody anti-FGF23	2, 3, 4
45	Nixon A	2019	Value in Health	PRO153 PSYCHOMETRIC VALIDATION OF THE PROMIS PHYSICAL FUNCTION MOBILITY, PAIN INTERFERENCE AND FATIGUE IN A COHORT OF PAEDIATRIC X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA (HLX) PATIENTS	3, 4
46	Gill J	2021	Amer J Kidney Dis	98 SEVERE HYPOPHOSPHATEMIA AFTER IRON INFUSION: A SERIOUS COMPLICATION	1, 4
47	Evans R	2022	Value in Health	POSC132 A Mapping Exercise and Temporal Extrapolation of the WOMAC Index for Adults with X-Linked Hypophosphataemia (HLX) Treated with Burosumab	4
48	NCT00830674	2009	clinicaltrials.gov	A Study of KRN23 in X-linked Hypophosphatemia	4
49	NCT02526160	2015	clinicaltrials.gov	Study of KRN23 in Adults With X-linked Hypophosphatemia (HLX)	4

50	EUCTR2014-005529-11-FR	2015	European Trials	A study to assess the efficacy and safety of KRN23 in adults with X-linked Hypophosphatemia (HLX)	4
51	Skrinar A	2019	Value in Health	PRO152 CONFIRMATORY PSYCHOMETRIC VALIDATION OF THE WESTERN ONTARIO MCMaster UNIVERSITIES OSTEOARTHRITIS INVENTORY (WOMAC) IN ADULT X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA (HLX)	4
52	Skrinar A	2019	Value in Health	PRO154 CONFIRMATORY PSYCHOMETRIC VALIDATION OF THE BRIEF PAIN INVENTORY (BPI-SF) IN ADULT X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA (HLX)	4
53	Nixon A	2020	Value in Health	PRO80 PSYCHOMETRIC VALIDATION OF THE BRIEF FATIGUE INVENTORY (BFI) IN ADULT X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA (HLX)	4

Tabela 59: Lista de publicações excluídas da revisão sistemática após a leitura dos resumos

N	Autor principal	Ano	Periódico	Título da publicação	Causa
Resumos de artigos recuperados pela busca na Medline via PubMed					
1	Ackah AS	2022	J Clin Endocrin Metab	Approach to Hypophosphatemic Rickets	2
2	Santos Rodríguez F	2020	Adv Ther	X-Linked Hypophosphataemic Rickets and Growth	2
3	Marcellino A	2023	Monoclon Antib Immunodiagn Immunother	Efficacy of Burosumab Every 2 Weeks in an Adult with X-Linked Hypophosphatemia: Should We Learn from Children?	4
4	Jazbinšek S	2022	Horm Res Paediatr	Novel Treatment Options in Childhood Bone Diseases	3
5	Kanhasut K	2022	Sci Rep	Prediction of the structural interface between fibroblast growth factor23 and Burosumab using alanine scanning and molecular docking	2
6	Smith PS	2020	J Bone Miner Res	X-Linked Hypophosphatemia: Uniquely Mild Disease Associated With PHEX 3'-UTR Mutation c.*231A>G (A Retrospective Case-Control Study).	1
7	Trombetti A	2022	Nat Rev Endocrinol	Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia	4
8	Raimann A	2020	Wien Med Wochenschr	Multidisciplinary patient care in X-linked hypophosphatemic rickets: one challenge, many perspectives	2
9	Marques JVO	2022	Arch Endocrin Metab	New treatments for rare bone diseases: hypophosphatemic rickets/osteomalacia.	2
10	Lambert AS	2019	Joint Bone Spine	X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects	2
11	Athonvarangkul D	2021	Calcif Tissue Int	New Therapies for Hypophosphatemia-Related to FGF23 Excess	2
12	Lecoq AL	2020	Metabolism	Management of X-linked hypophosphatemia in adults	2
13	Marcucci G	2021	Calcif Tissue Int	Congenital Conditions of Hypophosphatemia Expressed in Adults	2
14	Rampou A	2022	Horm Metab Res	Novel Therapeutic Agents for Rare Diseases of Calcium and Phosphate Metabolism	2

15	Imel EA	2015	<i>J Clin Endocrinol Metab</i>	<i>Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23</i>	2
16	Carpenter TO	2014	<i>J Clin Invest</i>	<i>Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia</i>	2
17	Bacchetta J	2021	<i>Joint Bone Spine</i>	<i>X-linked hypophosphatemia and burosumab: practical clinical points from the French experience</i>	3
18	Chesher D	2018	<i>J Inherit Metab Dis</i>	<i>Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations</i>	2
19	Kubota T	2020	<i>BMJ Open</i>	<i>Long-term outcomes for Asian patients with X-linked hypophosphatemia: rationale and design of the SUNFLOWER longitudinal, observational cohort study.</i>	2
Resumos de artigos recuperados pela busca no site da The Cochrane Library, englobando EMBASE					
1	Carpenter TO	2014	<i>J Clin Invest</i>	<i>Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia</i>	2
2	Carpenter TO	2017	<i>Osteop Internat</i>	<i>Efficacy and safety of KRN23 in adults with x-linked hypophosphatemia (HLX): data from a phase 2 extension study</i>	4
3	Williams V	2020	<i>Endocr Pract</i>	<i>Response to burosumab in an adult with x-linked hypophosphatemia</i>	4
4	Portale AA	2018	<i>J Amer Soc Nephrol</i>	<i>Burosumab improves phosphorus metabolism and fracture healing in adults with x-linked hypophosphatemia (HLX)</i>	4
5	De Beur SJ	2018	<i>Endocr Pract</i>	<i>A phase 3 randomized, placebo-controlled study investigating burosumab for adult x-linked hypophosphatemia (HLX)</i>	4
6	Lachmann R	2018	<i>Calcif Tissue Intern</i>	<i>A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study investigating the efficacy and safety of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adult X-Linked Hypophosphatemia (HLX)</i>	4
7	Brandi ML	2020	<i>Osteop Internat</i>	<i>Long-term safety in adults with X-linked hypophosphatemia (HLX) treated with burosumab, a fully human monoclonal antibody against FGF23: final results of a phase 3 trial</i>	4
8	Portale AA	2018	<i>J Bone Min Res</i>	<i>Continued improvement in clinical outcomes in the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with x-linked hypophosphatemia (HLX)</i>	4
9	Perwad F	2020	<i>J Endocr Soc</i>	<i>Long-Term Safety in Adults with X-Linked Hypophosphatemia (HLX) Treated with Burosumab, a Fully Human Monoclonal Antibody Against FGF23: final Results of a Phase 3 Trial</i>	4
10	Portale AA	2019	<i>J Amer Soc Nephrol</i>	<i>Postprandial serum phosphorus and calcium concentrations in adults and children with X-linked hypophosphatemia (HLX) are within normal range during burosumab treatment</i>	4
11	Portale AA	2019	<i>J Amer Soc Nephrol</i>	<i>Effects of long-term burosumab, a fully human monoclonal antibody against FGF23, on phosphorus, calcium, and nephrocalcinosis in adults with x-linked hypophosphatemia</i>	4
12	Insogna K	2017	<i>J Bone Min Res</i>	<i>A phase 3 randomized, 24 week, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia (HLX)</i>	4
13	Keen R	2020	<i>J Bone Min Res</i>	<i>Efficacy of burosumab in older adults with X-linked hypophosphatemia (HLX): a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study</i>	4
14	Kamenicky P	2020	<i>Bone Reports</i>	<i>Long-term safety in adults with X-linked Hypophosphatemia (HLX) treated with Burosumab, a fully human monoclonal antibody against FGF23: final results of a phase 3 trial</i>	4
15	Kamenicky P	2018	<i>Osteop Internat</i>	<i>A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study investigating the efficacy and safety of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adult X-linked hypophosphatemia (HLX)</i>	4

16	Brandi ML	2020	<i>J Bone Min Res</i>	<i>Efficacy of burosumab in adults with X-linked hypophosphataemia (HLX): a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study</i>	4
17	Perwad F	2020	<i>J Amer Soc Nephrol</i>	<i>Nephrocalcinosis at baseline did not increase the risk of nephrocalcinosis progression after long-term burosumab treatment in adults and children with x-linked hypophosphatemia (HLX)</i>	4
18	Brandi ML	2020	<i>J Bone Min Res</i>	<i>Clinical responses in adult HLX patients not achieving consistent serum phosphate normalization: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study (CL303 NCT02526160)</i>	4
19	Yang E	2023	<i>Value in Health</i>	<i>PCR31 Assessment of Pain, Stiffness, and Physical Functioning Pre and During Burosumab Among Adults with X-Linked Hypophosphatemia: results from a Multinational, Long-Term, Prospective Outcomes Disease Monitoring Program</i>	4
20	Insogna K	2019	<i>J Bone Min Res</i>	<i>Long-term safety and improvement in clinical outcomes in the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked Hypophosphatemia (HLX)</i>	4
21	Carpenter TO	2013	<i>J Bone Min Res</i>	<i>A first-in-human, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) in X-linked hypophosphatemia</i>	4
22	Javaid K	2020	<i>J Bone Min Res</i>	<i>Premature manifestation and accumulation of musculoskeletal-related diseases in adults with X-linked hypophosphatemia (HLX): an analysis of baseline medical history clinical trial data</i>	4

Além das publicações excluídas acima, as seguintes publicações foram excluídas da revisão sistemática após a leitura dos artigos na íntegra:

- Kubota T *et al.* Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphataemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies. *Adv. Ther.* (2023) 40:1530–1545.

O estudo tinha como objetivo avaliar a segurança e a eficácia do burosumabe sob autoadministração. Não foi considerado para esta revisão porque envolveu um número muito pequeno de pacientes adultos (4, sendo que nem todos praticaram a autoadministração). Além disso, não trouxe nenhum dado relevante além daqueles já conhecidos

- Seefried L *et al.* Anticipated effects of burosumab treatment on long-term clinical sequelae in HLX: expert perspectives. *Front. Endocrinol.* (2023) 14:1211426

A publicação traz a opinião de especialistas a respeito dos resultados esperados com o uso de burosumabe na HLX, mas não realiza uma avaliação de dados quantitativos

- Yanes MIL *et al.* Health-related quality of life of X-linked hypophosphatemia in Spain. *OrphaNet Journal of Rare Diseases* (2022) 17:29

O foco deste estudo foi avaliar a QoL de indivíduos com HLX na Espanha. Os autores citam a disponibilidade do burosumabe nesse país, mas não fizeram avaliações comparativas relativas ao uso deste medicamento em relação a alternativas de tratamento.