



Brasília, DF | Fevereiro de 2025

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 971

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

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre (Nuclimed/HCPA)

Renato Rocha Martins

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

Alícia Dorneles Dornelles

Cecília de Oliveira Carvalho Faria

Arthur Minas Alberti

Julia Milke

Fernando Silvestre Azambuja

Michele Strelow Moreira

Sofia Guerra

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

### **Relatório (patente)**

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

### **Monitoramento de Tecnologias Incorporadas**

Amanda Oliveira Lyrio - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

### **Perspectiva do paciente**

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS  
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS  
Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

#### **Revisão**

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS  
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS  
Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

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

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

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

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho

Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

## **[Lista de tabelas](#)**

Tabela 1. Probabilidade de transição entre os estados de saúde .....	38
Tabela 2. Escores e benefícios obtidos para a QALY pelo tratamento com burosumabe .....	39
Tabela 3. Estimativa de gastos para os tratamentos com burosumabe, estratificados por peso corporal.....	39
Tabela 4. Formulações com fosfato para o tratamento das hipofosfatemias recomendadas pelo PCDT Raquitismo e Osteomalácia.....	40
Tabela 5. Procedimentos associados à monitorização de pacientes com HLX .....	41
Tabela 6. Frequência de consumo de medicamentos para dor (em porcentagem de pacientes) .....	42
Tabela 7. Custos de dispositivos de apoio à mobilidade de pacientes com HLX.....	43
Tabela 8. Frequência de eventos ortopédicos e odontológicos relacionados com a HLX.....	44
Tabela 9. Cálculo das médias ponderadas dos valores reembolsados pelo SUS para tratamento ambulatoriais e cirúrgicos de fraturas - 2018 até 2022 .....	45
Tabela 10. Resultado da análise de custo-efetividade.....	47
Tabela 11. Estimativa de market share e número de pacientes em uso de burosumabe após incorporação .....	54
Tabela 12. Custo individual anual da aquisição de burosumabe para atender um paciente adulto.....	54
Tabela 13. Análise de impacto orçamentário – cenário-base com aplicação de market share .....	55
Tabela 14. Análise de impacto orçamentário – cenário-alternativo com aplicação de market share .....	56
Tabela 15. Análise de impacto orçamentário – cenário com market share proposto pelo NATS .....	57
Tabela 16. Funil de pacientes conforme nova população proposta .....	67
Tabela 17. Estimativa do impacto orçamentário apresentado pelo demandante na consulta pública .....	68
Tabela 18. Estimativa do impacto orçamentário calculado pelo NATS após retorno de consulta pública .....	68

## **[Lista de quadros](#)**

Quadro 1. Característica dos dossiês de incorporação do burosumabe no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X submetidos ao Comitê de Medicamentos da Conitec.....	21
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia .....	22
Quadro 3. Preço da tecnologia .....	24
Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório do demandante (PICOT).....	25
Quadro 5. Pergunta PICOT elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS .....	27
Quadro 6. Estratégia de busca nas plataformas consultadas .....	28

Quadro 7. Principais características dos estudos incluídos .....	31
Quadro 8. Avaliação AMSTAR 2 das revisões sitemáticas.....	32
Quadro 9. Certeza de evidência para os desfechos de eficácia e segurança no estudo de Wang e cols. ....	34
Quadro 10. Resumo das principais características do modelo .....	36
Quadro 11. Parâmetros e cenários testados na análise de sensibilidade determinística .....	46
Quadro 12. Elementos favoráveis à incorporação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos, segundo as contribuições da CP nº 04/2025. ....	62
Quadro 13. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 04/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à experiência com a tecnologia em avaliação. ....	63
Quadro 14. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 04/2025 sobre resultados positivos e negativos relacionados à experiência com outras tecnologias. ....	64

## **[Lista de figuras](#)**

Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade .....	30
Figura 2. Representação esquemática da estrutura do modelo .....	37
Figura 3. Principais resultados da análise de sensibilidade determinística - Diagrama de tornado.....	48
Figura 4. Gráfico de dispersão para a Análise de Sensibilidade Probabilística (5.000 iterações) .....	48
Figura 5. Curva de Aceitabilidade para o RCUI de burosumabe vs. terapia convencional .....	49

## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	10
2.	CONFLITOS DE INTERESSE .....	10
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	11
4.	INTRODUÇÃO .....	14
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	14
4.2	Fisiopatologia e diagnóstico da doença.....	17
4.3	Tratamento recomendado .....	18
4.4	Recomendação anterior da Conitec .....	19
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	21
5.1	Contraindicações .....	22
5.2	Precauções e advertências .....	22
5.3	Eventos adversos.....	23
5.4	Preço proposto para incorporação .....	24
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	24
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante .....	25
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	26
6.3	Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS .....	27
6.4	Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS .....	30
6.5	Risco de viés dos estudos selecionados pelo NATS .....	31
6.6	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	32
6.7	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	34
6.8	Certeza geral das evidências (GRADE) .....	34
6.9	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	35
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	35
7.1	Análise da avaliação econômica .....	35
7.2	Avaliação do impacto orçamentário.....	53
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	58
9.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	58
		8

10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	61
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	61
13.	CONSULTA PÚBLICA .....	62
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....	69

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do brosumab para o tratamento de pacientes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) portadores de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX), visando avaliar a incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

## **2. CONFLITOS DE INTERESSE**

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

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Burosumabe.

**Indicação:** Pacientes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) portadores de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X.

**Demandante:** Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.

**Introdução:** A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) é uma doença hereditária, ultrarrara e progressiva, caracterizada principalmente pela hipofosfatemia, que leva ao desenvolvimento de raquitismo e osteomalácia, além de deformidades ósseas e articulares, resultando em dor, entesopatias e osteoartrite em pessoas com idade menor que 30 anos. Nos adultos, a condição afeta a qualidade de vida, causando baixa estatura, deformidades ósseas, desproporção corporal, dores crônicas e agudas, fadiga, dificuldades de mobilidade, incapacidade laboral e baixa autoestima, entre outros fatores. No SUS, o único tratamento disponível para adultos com HLX consiste na administração oral de sais de fósforo e vitamina D, conforme recomendado no PCDT Raquitismo e Osteomalácia.

**Pergunta:** 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?

**Evidências clínicas:** Foram incluídas três revisões sistemáticas, sendo que nenhuma delas estava presente na análise do demandante. Entre os efeitos desejáveis, o burosumabe aumentou/normalizou os níveis de fósforo sérico, melhorou a reabsorção renal de fósforo (TmP/GFR), reduziu os níveis de fosfatase alcalina, elevou os níveis de vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) e diminuiu a gravidade do raquitismo. Quanto aos efeitos indesejáveis, as evidências avaliadas indicam que o burosumabe apresentou reações no local da administração, artralgia e relatos de dores de cabeça. No geral, os efeitos adversos foram toleráveis, sugerindo um perfil de segurança adequado. Entretanto, é necessário ressaltar que a qualidade geral das evidências avaliadas variou entre moderada e baixa.

**Avaliação econômica:** O demandante propôs uma análise de custo-utilidade do burosumabe, comparado a tratamento convencional com sais de fosfato e calcitriol. A abordagem apresentada empregou modelo de Markov para avaliar, em ciclos semestrais, a ocorrência de fraturas ósseas, considerando um horizonte temporal de toda a vida. O resultado da análise conduzida pelo demandante apresentou uma razão de custo-utilidade (RCUI) de R\$ 1.896.151,55/QALY e o ganho de 3,26 QALYs, sendo a díade ao início da simulação o parâmetro de maior impacto na análise de sensibilidade. Em decorrência dos dados de efetividade de calcitriol e fosfato apresentados pelo demandante se referirem a grupos controlados por placebo, o NATS reconduziu a avaliação e verificou RCUI R\$ 2.268.294,70/QALY na comparação de burosumabe a placebo.

**Análise de impacto orçamentário:** O demandante considerou um aumento progressivo no *market share* após a incorporação, partindo de 30% (n = 185) no primeiro ano e atingindo 70% no quinto ano (n = 441). O impacto orçamentário estimado para incorporação do burosumabe foi de R\$ 20,8 milhões no primeiro ano e no período de 5 anos (2025-2029) foi de R\$ 293,3 milhões. Ao considerar o cenário alternativo, em que os pacientes enfrentem dificuldades estruturais e logísticas para acesso ao tratamento, foi aplicada uma redução de 50% na demanda, sendo calculado um impacto de R\$ 146,6 milhões em 5 anos. O grupo elaborador desta análise crítica avaliou como subestimado o *market share* adotado no modelo, e ao considerar uma participação de até 90% calculou um impacto orçamentário de R\$ 1,0 bilhão.

**Recomendações internacionais:** A agência *Canada's Drugs Agency* (CDA – antiga CADTH), do Canadá, recomendou no ano de 2020 a incorporação de burosumabe para a população pediátrica com HLX. Na ocasião, não foi realizada incorporação para a população adulta, em decorrência das incertezas quanto aos dados de efetividade clínica e da RCUI estimada em \$3,7 milhões/QALY. A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra e País

de Gales, recomendou a incorporação do burosumabe como uma opção para o tratamento da HLX em adultos. Apesar das incertezas no modelo econômico, as estimativas de custo-efetividade do burosumabe estão dentro da faixa considerada aceitável no Reino Unido pelo *National Health Service* (NHS). No *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França, há autorização para acesso antecipado, que foi renovada em 2023. O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, está revisando a indicação do burosumabe para o tratamento da HLX em adultos, por considerar o custo elevado e a falta de dados comparativos com a terapia convencional. O *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) aprovou a incorporação de burosumabe na Austrália considerando que o RCEI 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.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Não foram detectadas tecnologias potenciais para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos.

**Considerações finais:** As evidências avaliadas demonstraram eficácia do burosumabe frente ao grupo controle e em estudos de braço único, demonstrando ser uma terapia eficaz no tratamento da HLX, promovendo melhorias nos níveis de fósforo sérico, reabsorção renal de fósforo e redução da atividade óssea anormal, com redução na gravidade do raquitismo. O perfil de segurança pode ser considerado adequado, uma vez que o burosumabe não aumentou significativamente o risco de eventos adversos gerais ou graves em comparação com o controle, entretanto é importante citar a presença de reações no local da administração e artralgia. A qualidade da evidência variou entre certeza baixa e muito baixa para os desfechos avaliados. Verificou-se o valor de RCUI aproximado de R\$ 2,3 milhões/QALY e o impacto orçamentário incremental no período de 5 anos (2025-2029) de aproximadamente R\$ 783,4 milhões.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 58/2024 esteve aberta durante o período de 16 a 26 de agosto do mesmo ano e recebeu 56 inscrições. No relato, a participante mencionou que embora tenha recebido o diagnóstico tarde, aos 59 anos, apresenta sintomas da doença desde a infância, como má formação óssea, perda de dentes permanentes, fadiga e dores crônicas. Citou que não sabia o que era qualidade de vida antes de recorrer ao burosumabe. Com o uso do medicamento (60 mg/mL por mês), considera que está feliz, mais produtiva e sem dores, assim como recuperou a autoestima.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do burosumabe para tratamento de pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X no SUS. Para essa recomendação, o Comitê reconheceu o caráter ultrarraro e o impacto da doença na qualidade de vida do paciente adulto, no entanto, foram observadas incertezas importantes em relação às evidências clínicas, principalmente quanto a eficácia da tecnologia, além de limitações metodológicas que podem ter subestimado o custo-utilidade e o impacto orçamentário incremental.

**Consulta pública:** A consulta pública nº 04/2025 ficou vigente entre 16/01/2025 e 04/02/2025, quando foram recebidas 344 contribuições. Destas, 99% (n=339) continham manifestações divergentes da recomendação preliminar da Conitec, logo, favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada. Sobre os seus efeitos positivos e facilidades, destacaram-se melhora na qualidade de vida, redução de fraturas e dores ósseas e melhora de fosfatemia. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, destacaram-se o acesso (alto custo, ausência na rede pública e indisponibilidades temporárias), reações no local de aplicação (dor, vermelhidão). Algumas contribuições recebidas estavam relacionadas a aspectos técnicos-científicos, em especial aquelas realizadas nos campos de “evidências clínicas” e “estudos econômicos”, e destacaram superioridade do medicamento em estudos apresentados, indicação de recomendação internacional por outras agências de ATS, reforço da incorporação evidenciando o alto custo da medicação e minimização de custo para o sistema de saúde a longo prazo.

**Nova proposta de preço:** O demandante enviou uma contribuição durante a consulta pública nº 04/2025, com proposta de preço de R\$ 1.217,72 por mg burosumabe, independente da apresentação e aplicável outras aquisições realizadas pelo Ministério da Saúde. O demandante não apresentou novo cálculo para razão de custo-utilidade incremental (RCUI), que foi recalculado pelo NATS e estimado em RCUI em R\$ 2.200.329,32/AVAQ. A nova análise de impacto orçamentário (AIO) considerou com a nova população-alvo “adultos com HLX sintomática, refratários, intolerantes ou com contraindicação ao tratamento convencional com fosfato e calcitriol” e o demandante estimou um impacto incremental R\$ 369,6 milhões acumulados em cinco anos. Em cenário alternativo apresentado pelo NATS com alteração no market share resultou em impacto incremental de R\$ 592,4 milhões em cinco anos.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 136ª Reunião Ordinária, no dia 12 de fevereiro de 2025, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação de burosumabe para o tratamento de pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X. Para essa decisão, os membros do Comitê levaram em consideração as atualizações das análises econômicas e impacto orçamentário, em virtude do novo preço e da nova população-alvo propostos pelo demandante. Reconheceu-se o impacto da doença na qualidade de vida do paciente adulto e os aspectos relacionados à equidade no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, visto que esse medicamento já está incorporado no SUS e disponível para a população pediátrica. Por fim, apesar da redução de preço do medicamento, o burosumabe continuou apresentando uma razão de custo-utilidade incremental, custo individual de tratamento e um impacto orçamentário considerado bastante expressivo para o SUS. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 968/2025.

**Decisão:** Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o burosumabe para tratamento de pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, publicada no Diário Oficial da União nº 100, seção 1, página 144, em 29 de maio de 2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
<b>Preço CMED*</b>	Burosumabe frasco- ampola de dose única 10mg: R\$ 19.179,15 (PMVG 18%) Burosumabe frasco- ampola de dose única 20mg: R\$ 38.358,38 (PMVG 18%) Burosumabe frasco- ampola de dose única 30mg: R\$ 57.537,51 (PMVG 18%)
<b>Preço final proposto para incorporação</b>	Burosumabe frasco- ampola de dose única 10mg: R\$ 12.177,20 Burosumabe frasco- ampola de dose única 20mg: R\$ 24.354,40 Burosumabe frasco- ampola de dose única 30mg: R\$ 36.531,60
<b>Desconto sobre preço CMED*</b>	Desconto de 36,5% em relação ao PMVG 18%
<b>Custo de tratamento por paciente**</b>	R\$ 949.820,51
<b>RCUI final</b>	R\$ 2.200.329,32/AVAQ ganho
<b>População estimada</b>	96 pacientes no 1º ano e 149 pacientes no 5º ano
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 90,9 milhões no 1º ano e R\$ 592,4 milhões acumulados em 5 anos

\*Preço CMED vigente em Fevereiro/2025. \*\*Considera apenas o custo de aquisição do medicamento.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX), também conhecida como raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, é uma doença hereditária ultrarrara, de caráter dominante e progressivo, marcada principalmente por baixos níveis de fósforo no sangue, deficiência na mineralização óssea, raquitismo e osteomalácia<sup>1-3</sup>. Essa condição é a forma mais comum de raquitismo hereditário e representa cerca de 80% dos casos de doenças hereditárias associadas à elevada perda renal de fósforo<sup>1,4</sup>. As consequências dessas alterações incluem retardamento no crescimento, comprometimento da função motora, dores ósseas e musculares, maior propensão a fraturas e problemas dentários, entre outras manifestações<sup>5-7</sup>.

As características de pacientes com HLX foram demonstradas no estudo de Skrinar e colaboradores<sup>5</sup>, envolvendo 232 adultos e 90 crianças, no qual 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). Nesse mesmo estudo, 94% dos adultos relataram ter passado por intervenções cirúrgicas, enquanto 97% informaram ter sentido dor óssea ou articular no ano anterior à pesquisa. Além disso, 63% dos participantes também relataram dores musculares.

A HLX é uma condição crônica que requer tratamento e acompanhamento constantes; enquanto algumas pessoas podem apresentar apenas baixa estatura, outras podem desenvolver morbidades significativas com o passar dos anos<sup>8</sup>. Em adultos, a HLX causa várias complicações, tanto aquelas que começam na infância quanto as que resultam da incapacidade de preservar a integridade das estruturas ósseas, além de comprometimentos de origem extraesquelética<sup>7</sup>. Assim, os adultos enfrentam complicações que vão além das sequelas da doença na infância<sup>5,6</sup>. Dentre as complicações encontram-se as seguintes:

- Deformidades dos membros inferiores, como curvaturas e torções persistentes, que podem levar ao术 desalinramento das pernas (muitas vezes exigindo cirurgias) e alterações da marcha<sup>1,5</sup>. Essas deformidades se iniciam na infância, mas são progressivas e permanentes, levando à necessidade de dispositivos como bengalas, andadores e muletas<sup>3</sup>, podendo até exigir o uso de cadeiras de rodas na idade adulta. Essas deformidades, associadas às fraturas), também levam a dores, que podem ser intensas e potencialmente incapacitantes durante toda a vida<sup>6,7</sup>. Desta maneira, os adultos apresentam complicações que não são somente sequelas da doença na infância.

- Fraturas e pseudofraturas ocorrem com frequência nos ossos de sustentação, como pelve, cabeça do fêmur, diáfises do fêmur, tíbia, fíbula, calcâneo e metatarsos. Na HLX, esses eventos são comuns em adultos devido à osteomalácia progressiva e ao impacto do peso prolongado sobre ossos com mineralização inadequada, além do desalinhamento articular. Devido à má mineralização, a maioria das fraturas e pseudofraturas não se consolida adequadamente (pseudoartrose), mesmo com o uso de fixações ortopédicas<sup>9,10</sup>.
- Entesopatias, nomeadamente ossificação de ligamentos longitudinais e osteófitos ao redor de grandes articulações<sup>11</sup>, são comuns em pacientes com HLX: Hardy e cols. (1989)<sup>12</sup> afirmam que 100% dos indivíduos portadores de HLX com mais de 30 anos de idade apresentam entesopatias<sup>8</sup>. As entesopatias são fator determinante da limitação dos movimentos e redução significativa da qualidade de vida e capacidade laboral<sup>12</sup>.
- Osteoartrite precoce, parcialmente explicada pela sobrecarga mecânica decorrente das deformidades nos membros inferiores, além da presença de entesopatias e ossificação irregular<sup>13</sup>.
- Aumento do risco de osteoporose, caracterizada pela fragilidade óssea resultante da perda de massa e deterioração estrutural, enquanto a osteomalacia é causada pela mineralização inadequada<sup>14</sup>.
- Perda auditiva, causada por alterações no equilíbrio eletrolítico, inflamações, inibição local da fosfatase alcalina não específica e malformação do osso temporal durante a infância<sup>15</sup>.

As alterações musculoesqueléticas e extraesqueléticas resultam em dor crônica, rigidez e fadiga, comprometendo a mobilidade e a capacidade de realizar atividades diárias, até mesmo as mais simples, como caminhar, se vestir e manter a higiene pessoal. Isso limita significativamente a vida social, familiar e profissional dos pacientes, causando sérios impactos emocionais para os indivíduos afetados<sup>13,15</sup>.

Tanto adultos quanto crianças com HLX apresentam uma alta prevalência de obesidade, em parte devido às limitações na mobilidade e às alterações musculoesqueléticas previamente mencionadas. A fadiga muscular, comum entre os pacientes com HLX, também contribui para essa condição<sup>15</sup>. Em relação aos problemas odontológicos, além do sofrimento causado por abscessos dentários recorrentes e espontâneos, a perda de dentes permanentes é comum<sup>8,16</sup>. Tem sido relatado para esses pacientes a presença de perda auditiva neurosensorial<sup>17,18</sup>, hipertensão arterial (frequentemente diagnosticada nos pacientes que são tratados com fosfato) e obesidade<sup>6</sup>.

Essas morbidades associadas à HLX evidenciam que a doença resulta em uma perda significativa da qualidade de vida, além de gerar custos diretos e indiretos tanto para o paciente quanto para os sistemas de saúde e a sociedade<sup>19,20</sup>. Nesse âmbito, o estudo de Lo e colaboradores<sup>21</sup> realizou uma análise aprofundada sobre os impactos orgânicos e

psicossociais da HLX ao longo da vida de 30 indivíduos diagnosticados com HLX, com idade média de 40 anos (variando de 26 a 69), dos quais quatro (13%) estavam incapacitados para trabalhar por motivos de saúde. Dor, rigidez, fadiga e mobilidade reduzida foram os sintomas mais comuns relatados pelos participantes, com mais de 90% mencionando essas limitações como impactantes em suas vidas. Três em cada quatro entrevistados relataram problemas dentários, especialmente abscessos, e baixa estatura. As deficiências físicas mais frequentes incluíam dificuldades para caminhar, ficar em pé ou realizar movimentos que exigiam flexibilidade articular. Essas limitações afetavam diretamente a capacidade de participar de atividades sociais, de lazer e de trabalho, incluindo tarefas domésticas. Alguns participantes relataram o uso de dispositivos auxiliares ou adaptações no ambiente de casa e trabalho para lidar com a mobilidade reduzida e a baixa estatura.

A HLX não é uma doença fatal, o estudo de Hawley e colaboradores<sup>22</sup> aponta uma redução na expectativa de vida dos indivíduos afetados em comparação com a população geral, observando que a expectativa de vida dos indivíduos com essa condição clínica foi de 64 anos (IQR 58 – 74), enquanto no grupo de controle foi de 72,5 anos (IQR 29 – 71), representando uma diferença de cerca de 8 anos.

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Raquitismo e Osteomalácia<sup>23</sup>, publicado em 2022 pelo Ministério da Saúde, "estima-se que no Brasil existem entre 211 e 1.900 indivíduos com HLX para a atual população brasileira". Esses números consideram uma prevalência que varia entre 1 e 9 casos por milhão de habitantes, utilizando a população estimada pelo Censo 2022 do IBGE de 203.080.756 habitantes. No que diz respeito à epidemiologia no Brasil, Moreira e colaboradores<sup>24</sup> publicaram um estudo que descreve os dados epidemiológicos da HLX na população do Estado do Paraná. A pesquisa identificou, ao todo, 57 crianças e adultos com diagnóstico clínico e laboratorial de HLX no Paraná em 2018, permitindo estimar uma prevalência de 5 casos por milhão de habitantes.

Outra publicação que vem reforçar tais estimativas de prevalência da HLX é o *XLH Registry* (Padidela e cols. 2020<sup>25</sup>), 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 e colaboradores<sup>26</sup> publicaram dados coletados pelo *XLH Registry* apresentando uma prevalência estimada (casos/milhão de hab.) para cinco países: Reino Unido (4,76 casos/milhão de hab.), França (4,21 casos/milhão de hab.), Suécia (4,09 casos/milhão de hab.), Itália (1,86 casos/milhão de hab.) e Espanha (1,24 casos/milhão de hab.). Com base

nesses números, e utilizando dados das populações publicados pelo site *World Population Prospects* da ONU<sup>27</sup>, o demandante fez inferência a realização de cálculos da prevalência da HLX, mostrando que os valores variaram entre 1,24 até 4,76 casos por milhão de habitantes.

## 4.2 Fisiopatologia e diagnóstico da doença

A fisiopatologia da HLX é atribuída a mutações que inativam o gene *PHEX*, expresso em osteoblastos. A inativação desse gene reduz a produção de fosfatase alcalina óssea e eleva os níveis séricos de FGF23<sup>28</sup>. A menor concentração de fosfatase alcalina óssea aumenta a atividade da osteopontina, o que inibe a mineralização óssea. Embora o mecanismo exato que liga a anormalidade no *PHEX* ao aumento do FGF23 ainda não seja claro, há a hipótese de que a inativação do *PHEX* cause um mau funcionamento no receptor de fósforo nos osteócitos, resultando em produção e secreção inadequadas de FGF23<sup>28,29</sup>.

O excesso de FGF23 provoca três efeitos principais que resultam na redução dos níveis séricos de fosfato e vitamina D: inibe a reabsorção de fósforo nos túbulos proximais renais; suprime a enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1), responsável pela produção de calcitriol; e aumenta a expressão da 24-hidroxilase (CYP24A1), que degrada o calcitriol<sup>30</sup>. A queda nos níveis séricos de fosfato e calcitriol prejudica a mineralização óssea, já que a concentração adequada de fosfato no meio extracelular é crucial para a formação de cristais de hidroxiapatita e para o processo de mineralização óssea<sup>15</sup>.

Em relação ao diagnóstico, é baseado em achados clínicos e bioquímicos, características morfológicas, sinais radiográficos típicos de raquitismo, e identificação de mutações genéticas. Os achados bioquímicos incluem hipofosfatemia, hiperfosfatúria, níveis séricos normais de cálcio e calcidiol, níveis baixos de calcitriol, além de fosfatase alcalina elevada e concentrações inapropriadamente normais ou aumentadas de paratormônio. A excreção de fosfato pode ser avaliada por meio da reabsorção tubular máxima em relação à taxa de filtração glomerular (TmP/TFG). A biópsia do osso ilíaco, raramente realizada e reservada para fins científicos, revela osteomalácia e lesões hipomineralizadas no periôsteo. Para confirmação, podem, ainda, ser usados testes que detectem níveis elevados de FGF23 e testes genéticos moleculares<sup>31,32</sup>.

Dentre as recomendações para o diagnóstico da HLX em adultos, baseados em um amplo consenso europeu, encontram-se<sup>31</sup>:

- Em adultos, o diagnóstico de HLX deve ser considerado diante da presença ou histórico de deformidades nos membros inferiores e/ou sinais clínicos e radiológicos de osteomalácia (como pseudofraturas, osteoartrite

precoce e entesopatias), associados a níveis séricos de fosfato abaixo da faixa de referência para a idade e perda renal de fosfato.

- Para iniciar a investigação diagnóstica, recomenda-se a realização de testes bioquímicos que incluem os níveis séricos de fosfato, cálcio, fosfatase alcalina, PTH (hormônio paratireoide), calcidiol, calcitriol e creatinina, além dos níveis urinários de cálcio, fosfato e creatinina, por meio de uma amostra isolada de urina, para calcular as relações TmP/TGF e cálcio:creatinina urinária.
- Recomenda-se descartar a hipótese de síndrome de Fanconi verificando a presença de perdas anormais de bicarbonato, aminoácidos, glicose e/ou ácido úrico na urina, assim como proteínas de baixa massa molecular (grau B, recomendação moderada).
- A confirmação do diagnóstico clínico de HLX por meio de análise genética do gene *PHEX* é recomendada para crianças e adultos, se possível (grau B, recomendação moderada). Caso a análise genética não esteja disponível, níveis elevados de FGF23 no plasma e/ou histórico familiar positivo para HLX reforçam o diagnóstico (grau C, recomendação moderada).
- Recomenda-se investigação adicional após o diagnóstico, com exames para detectar e avaliar a gravidade das complicações comuns e raras da doença, como radiografia panorâmica dental, ressonância magnética do cérebro e ultrassonografia renal para verificar a presença de nefrocalcinoze.

A conscientização da doença por médicos e familiares leva ao diagnóstico precoce e, consequentemente, ao início antecipado do tratamento. Diagnosticar a HLX precocemente é crucial, pois o início rápido do tratamento resulta em melhores desfechos, como melhoria no crescimento linear e altura final, maior acúmulo de massa óssea, menos deformidades ósseas e melhor saúde dental<sup>32</sup>.

#### **4.3 Tratamento recomendado**

O tratamento da HLX na população pediátrica busca melhorar os sinais radiológicos e histológicos de raquitismo e osteomalácia, prevenir o crescimento com deficiências físicas (principalmente baixa estatura e deformidades nos membros inferiores) e insuficiente calcificação de ossos e dentes. Os objetivos do tratamento em pacientes adultos, após o fechamento das placas de crescimento ósseo, são menos claros do que em crianças e tem como objetivo principal aliviar as dores ósseas ou articulares, prevenir nefrocalcinoze, retirada da paratireoide, entesopatias e ocorrência de novas fraturas esqueléticas<sup>1,17,33</sup>. O PCDT Raquitismo e Osteomalácia<sup>23</sup> estabelece que o tratamento dos diversos tipos de raquitismo e osteomalácia, incluindo a HLX, deve ser centrado no paciente, com foco na otimização da qualidade de vida, melhora da mobilidade funcional, redução da dor, prevenção ou minimização da necessidade de cirurgias ortopédicas e

intervenções odontológicas, redução do absenteísmo escolar e profissional, além de promover a integração do indivíduo nas atividades sociais.

As evidências científicas tornaram o uso de fosfato e calcitriol como terapia padrão para o tratamento da HLX, particularmente quando iniciado em uma idade jovem (<2 anos de idade), quando o tratamento atinge melhorias no crescimento linear e menos deformidades raquíticas, em comparação com pares não tratados. Desta forma, o tratamento convencional é baseado na administração oral de fosfato e metabólitos de vitamina D, visando reduzir as deformidades e melhorar o ritmo de crescimento dos pacientes afetados pela HLX<sup>34</sup>.

Em adultos, alguns autores<sup>9,35-37</sup> sugerem que os casos sintomáticos de HLX podem ser tratados com suplementação oral de fosfato e metabólitos ou análogos ativos de vitamina D, embora a adesão seja difícil e o tratamento frequentemente esteja associado a efeitos adversos. Não há ensaios clínicos randomizados controlados que avaliem o uso de fosfato e vitamina D em adultos com HLX, embora alguns estudos observacionais relatam redução da dor e melhora da osteomalácia<sup>3,37,38</sup>. No entanto, esse tratamento parece acarretar complicações, como nefrocalcinose, hiperparatireoidismo e doença renal crônica, com uma relação proporcional à dose e duração do tratamento<sup>38</sup>.

O tratamento convencional também não consegue interromper a progressão da entesopatia e da osteoartropatia, comuns na fase adulta<sup>39</sup>. Além disso, eleva os níveis circulantes de FGF23 e PTH, o que pode agravar a hipofosfatemia<sup>15,40</sup>.

O ideal é que o tratamento possa ser iniciado ainda na infância para prevenir as complicações típicas da doença. No entanto, os adultos também necessitam de tratamento, pois são propensos a fraturas, osteoartrite, dor óssea persistente, perda auditiva e fraqueza muscular, entre outros já mencionados. Dor e fadiga são muito frequentes, sendo relatadas por 90,4% e 86% dos pacientes, respectivamente<sup>40</sup>.

De acordo com as recomendações do consenso europeu, publicado por Haffner e colaboradores<sup>31</sup>, os pacientes adultos com HLX devem ser acompanhados por uma equipe multidisciplinar, que, além de um especialista na doença, inclua clínicos gerais, ortopedistas, reumatologistas, radiologistas, dentistas e fisioterapeutas. Em alguns casos, pode ser necessário o apoio de neurocirurgiões, otorrinolaringologistas, oftalmologistas, ortodontistas, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais.

#### **4.4 Recomendação anterior da Conitec**

É importante contextualizar que houve uma submissão anterior do burosumabe, direcionado ao tratamento de HLX em adultos e crianças, submetida para avaliação da Conitec por meio da empresa Ultragenyx Brasil Farmacêutica

Ltda. No relatório técnico nº 594 de fevereiro de 2021<sup>34</sup>, os membros da Conitec consideraram que os benefícios clínicos do tratamento foram mais acentuados na população pediátrica e deliberaram, por unanimidade, a recomendação do burosumabe para o tratamento de HLX em crianças, conforme PCDT, além de recomendar a não incorporação do burosumabe para o tratamento de HLX em adultos.

Nessa submissão anterior (Relatório nº 594/2021<sup>34</sup>), foram incluídos seis estudos clínicos que avaliaram o uso do burosumabe no tratamento da HLX, sendo três destes realizados em pacientes adultos. Na submissão atual, foram incluídos seis estudos clínicos que avaliaram pacientes adultos, incluindo as três referências empregadas no relatório nº 594/2021.

Para a análise econômica, na submissão anterior o demandante realizou uma análise de custo-efetividade, com base em uma estrutura de Markov com horizonte temporal de toda a vida. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do burosumabe em relação ao uso de fosfato e vitamina D para a população adulta foi de R\$ 2.534.873,52 /QALY. Já na submissão atual, o demandante também desenvolveu uma análise de custo-efetividade (ACE) avaliando a comparação entre o burosumabe e o tratamento convencional (fosfato e vitamina D por via oral) através de ciclos de Markov, estimando 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 RCEI de R\$ 1.896.151,55. Na submissão anterior, o preço proposto para incorporação por mg do medicamento era de R\$ 1.016,74. Enquanto na submissão atual, o preço proposto para incorporação por mg do medicamento é de R\$ R\$ 1.255,38.

Quanto ao impacto orçamentário, na submissão anterior o demandante apresentou um cenário-base com incorporação de burosumabe para 100% dos pacientes. No cenário-base, o impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 224.968.284,47 para a população adulta. Um outro cenário considerando que 50% seriam diagnosticados e tratados com burosumabe ou fosfato e vitamina D em 5 anos foi de R\$ 67.490.485,34 para a população adulta. O cenário três considerou a introdução gradual do burosumabe em 20%, 40%, 50% e 75%, chegando a 100% no quinto ano, assim o impacto em 5 anos foi de R\$ 48.026.685,80 para a população adulta. Na submissão atual, 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, assumindo 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 epidemiológicas. 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.

#### 4.4.1 Principais diferenças do atual relatório para o relatório anterior

Com a finalidade de contribuir com a avaliação do Comitê de Medicamentos da Conitec, o grupo elaborador deste relatório construiu o Quadro 1, que compara as principais características da submissão anterior com a atual.

Quadro 1. Característica dos dossiês de incorporação do burosomabe no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X submetidos ao Comitê de Medicamentos da Conitec

	Submissão anterior	Submissão atual
Tecnologia	Burosomabe	
Apresentação e Posologia	Frascos- ampola de dose única (1ml de solução), contendo 10 mg/ml, 20 mg/ml ou 30 mg/ml para injeção subcutânea a cada quatro semanas em pacientes adultos.	
Pergunta de pesquisa	O uso de burosomabe para o tratamento da HLX é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento com fosfato e vitamina D ou placebo?	Em pacientes adultos portadores de HLX, o tratamento com burosomabe é mais eficaz e seguro em comparação ao tratamento baseado em solução de fosfatos e vitamina D por via oral?
Evidências clínicas	Seis estudos clínicos, sendo três destes realizados em pacientes adultos.	Seis estudos clínicos que avaliaram pacientes adultos, incluindo as três referências empregadas no relatório nº 594/2021.
Preço para incorporação	Preço unitário – R\$ 1.016,74	Preço unitário – R\$ 1.255,38
Avaliação econômica	Análise de custo-efetividade Comparador(es): tratamento por via oral com fosfato e vitamina D	Análise de custo-efetividade Comparador(es): Tratamento por via oral com soluções de fosfatos e vitamina D
Impacto orçamentário	Horizonte de 5 anos População estimada por referências internacionais. Estimativa de 569 pacientes no ano 1 até 579 pacientes no ano 5. Total de pacientes em 5 anos: 2.872 No cenário-base, o impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 224.968.284,47.	Horizonte de 5 anos População estimada por um estudo epidemiológico brasileiro. Estimativa de 185 pacientes no ano 1 até 579 pacientes no ano 5. Total de pacientes em 5 anos: 1.562. No cenário-base, o impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 293.270.847,40.

Sendo assim, as principais alterações na submissão atual são relativas à inclusão de evidências clínicas não apresentadas anteriormente e nova proposta de preço unitário. Além disso, a condução de análise econômica de custo-efetividade, resultando em menor valor de RCEI.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O burosomabe é um anticorpo IgG1 monoclonal recombinante humano que se liga e inibe a atividade biológica

do FGF23, restaurando a reabsorção renal de fósforo e aumentando a concentração sérica do calcitriol<sup>41</sup>.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Burosumabe
<b>Apresentação</b>	Frascos-ampola de dose única (1ml de solução), contendo 10 mg/ml, 20 mg/ml ou 30 mg/ml
<b>Detentor do registro</b>	Uno Healthcare Comercio de Medicamentos LTDA
<b>Fabricante</b>	Ultragenyx Pharmaceutical
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento da HLX em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade.
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento da HLX em pacientes adultos
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Injeção subcutânea a cada duas semanas, em pacientes pediátricos e adolescentes, e a cada quatro semanas em pacientes adultos. A dose inicial recomendada é de 0,4 mg/kg, a dose de manutenção normal é de 0,8 mg/kg e a dose máxima é de 2 mg/kg até 90 mg. As doses devem ser arredondadas para os 10 mg mais próximos. O tratamento pode começar em crianças com idade de um ano e pode continuar até que os ossos parem de crescer.
<b>Patente</b>	Não há documentos patentários relacionados a este princípio ativo*

Fonte: Bula do medicamento Crys vita® aprovada pela Anvisa. \*Para mais informações, consultar o apêndice 1.

## 5.1 Contraindicações

Esse medicamento é contraindicado nos seguintes casos:

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

## 5.2 Precauções e advertências

O uso de burosumabe deve ser suspenso se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade. Para pacientes que já estão usando o burosumabe, pode ser necessária a interrupção e/ou redução da dose com base em seus níveis séricos de fósforo, pois o aumento do fósforo sérico acima do limite superior da normalidade pode estar associado com maior risco de nefrocalcinoze. Também foi observada mineralização ectópica, conforme manifestada por nefrocalcinoze, em doentes com HLX tratados com fósforo oral e com análogos da vitamina D, desta forma estes medicamentos devem ser

descontinuados, pelo menos, 1 semana antes de se iniciar o tratamento com burosumabe.

Recomenda-se a monitorização de sinais e sintomas de nefrocalcinose, 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 e creatinina no plasma, a cada 6 meses (a cada 3 meses para crianças com 1-2 anos de idade) ou conforme indicado. Sugere-se a monitorização do cálcio e fosfato na urina a cada 3 meses.

O nível de fosfato sérico em jejum deve ser monitorado devido ao risco de hiperfosfatemia. Para diminuir o risco de mineralização ectópica, recomenda-se que a meta do nível de fosfato sérico em jejum a ser atingida esteja na extremidade inferior do intervalo de referência normal correspondente à idade. Poderá ser necessário interromper a dose e/ou reduzir a dose. Aconselha-se a determinação periódica do fosfato sérico pós-prandial.

A administração de burosumabe pode causar reações no local da administração. É possível que o medicamento cause tontura e afete a capacidade de andar de bicicleta, usar qualquer ferramenta ou máquina ou dirigir. Estudos de genotoxicidade e de carcinogenicidade não foram realizados com o burosumabe. Não há dados humanos disponíveis sobre o efeito do burosumabe na fertilidade.

### 5.3 Eventos adversos

Foram relatadas reações de hipersensibilidade (ex.: erupção cutânea, urticária) em pacientes tratados com burosumabe. Os eventos foram leves a moderados em termos de gravidade. A frequência de reações no local da administração foi de 12% nos grupos de tratamento burosumabe e placebo (reação local, eritema, erupção cutânea, manchas roxas, dor, prurido e hematoma). Essas reações foram, no geral, leves em termos de gravidade, ocorreram em até um dia após a administração do produto, duraram aproximadamente de 1 a 3 dias, não exigiram tratamento e apresentaram resolução espontânea em quase todos os casos.

No período duplo cego do estudo UX023-CL303<sup>42</sup>, 7% dos sujeitos no grupo de tratamento do burosumabe sofreram hiperfosfatemia que atende aos critérios específicos do protocolo para redução da dose (seja um único fósforo sérico maior que 5,0 mg/dl ou fósforo sérico maior que 4,5 mg/dl [o limite superior da normalidade] em duas ocasiões). A hiperfosfatemia foi controlada com redução da dose.

Aproximadamente 12% do grupo de tratamento com burosumabe e 8% no grupo do placebo tiveram piora da síndrome das pernas inquietas detectada na avaliação inicial ou novo surgimento da síndrome das pernas inquietas de leve a moderado em termos de gravidade. Estenose espinhal é prevalente em adultos com HLX e compressão da medula

espinhal foi relatada.

Nos estudos CRYSVITA<sup>42,43</sup> de adultos com HLX (total N = 176), um total de 6 pacientes foi submetido a cirurgia da coluna vertebral. A maioria desses casos parece envolver a progressão de uma estenose espinhal pré-existente. Não se sabe se a terapia com burosumabe exacerba a estenose espinhal ou a compressão da medula espinhal.

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

#### 5.4 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS)<sup>44</sup>/Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) e, além disso, na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), da Anvisa. O preço do burosumabe sugerido pelo demandante para a proposta de incorporação apresenta o mesmo preço de R\$ R\$ 1.255,38 por miligrama nas apresentações de frasco-ampola contendo 10mg, 20mg e 30mg, que correspondem ao desconto de 8,1% sobre o PMVG sem impostos. Todavia, o medicamento não está isento da incidência dos tributos PIS e ICMS, e ao considerar o PMVG 18%, o preço proposto corresponde ao desconto de 34,5% (Quadro 3).

Quadro 3. Preço da tecnologia

	Apresentação	Preço proposto por frasco <sup>1</sup>	Preço proposto por mg <sup>1</sup>	PMVG 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas <sup>3</sup>
Burosumabe frasco-ampola de dose única (1ml de solução)	10mg	R\$ 12.553,84	R\$ 1.255,38	R\$ 19.179,15	R\$ 12.553,84
	20mg	R\$ 25.107,68		R\$ 38.358,38	R\$ 25.107,68
	30mg	R\$ 37.661,52		R\$ 57.537,51	R\$ 37.661,52

<sup>1</sup>Dossiê do demandante. <sup>2</sup>Tabela CMED publicada em 08/08/2024. O medicamento não está isento dos tributos PIS e ICSMS. <sup>3</sup>Preço do Contrato nº 62/2024 Processo nº 25000.104335/2023-21 do Departamento de Logística em Saúde.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste parecer técnico-científico é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda sobre eficácia e segurança do Burosumabe para pacientes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) portadores de HLX, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

## 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação da PICOT encontra-se no Quadro 4.

Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório do demandante (PICOT)

<b>População</b>	Pacientes portadores de HLX
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Burosumabe
<b>Comparação</b>	Tratamento por via oral com soluções de fosfatos e vitamina D
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Desfechos de eficácia clínica e segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Estudos observacionais, ensaios clínicos de Fases II ou III, revisões sistemáticas e metanálises

Fonte: Dossiê do demandante (pág. 38).

**Pergunta:** Em pacientes adultos portadores de HLX, o tratamento com burosumabe é mais eficaz e seguro em comparação ao tratamento baseado em solução de fosfatos e vitamina D por via oral?

Com base na pergunta PICOT estruturada acima e por meio de estratégia de busca realizada até abril de 2023, o demandante utilizou as seguintes bases de dados: MEDLINE, The Cochrane Library, The Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE. As estratégias de busca (página 38 do dossiê) utilizaram termos direcionados apenas à intervenção, sem restrições de datas e com restrição de idioma, utilizando apenas os idiomas português, inglês e espanhol.

Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

- 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  $\geq 18$  anos) com diagnóstico de HLX.
- Tipos de intervenção: Estudos que avaliaram o uso de burosumabe no tratamento de HLX.

Os critérios de exclusão estabelecidos foram 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.

A partir da estratégia e critérios foram identificados 133 citações (incluindo duplicatas). Destas, cinco foram excluídas por duplicidade, 70 foram excluídas após a leitura dos títulos, 51 foram excluídas após a leitura dos resumos e cinco foram excluídas após a leitura integral da publicação. Desta forma, seis citações foram selecionadas e incluídas,

conforme é apresentado no fluxograma presente na página 40 do dossiê.

As seis citações incluídas foram um ECR de fase III, controlado por placebo (Insogna KL e cols., 2018)<sup>42</sup>, e seus três estudos de extensão (Portale e cols. 2019; Briot e cols. 2021; e Kamenicky e cols. 2023)<sup>43,45,46</sup>; um ensaio clínico de fase III, de braço único (Insogna e cols. 2019)<sup>47</sup>; e um estudo de extensão aberto (Weber e cols. 2023)<sup>48</sup>. Destaca-se que os principais desfechos avaliados foram porcentagem de pacientes que atingiram níveis séricos normais de fosfato, níveis sérios dos marcadores bioquímicos, desfechos relatados pelos pacientes e desfechos de segurança. A tabela da página 41 do dossiê resume as principais características e resultados desses estudos.

Além das evidências incluídas, o demandante apresenta um tópico sobre publicações complementares incluindo dois artigos e cinco consensos, cujo conteúdo, de acordo com o dossiê, pode contribuir à avaliação tanto da complexidade da HLX no Brasil quanto em relação aos efeitos do burosumabe.

O demandante não relata no dossiê sobre a ferramenta que seria utilizada para avaliação de risco de viés bem como não apresenta a avaliação do risco de viés. Em relação a avaliação da certeza da evidência, o demandante infere que utilizou a ferramenta GRADE e apresenta uma graduação da qualidade metodológica dos estudos na tabela 25 da página 79 do dossiê.

Como conclusão, o demandante apontou que 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.

## 6.2 Avaliação crítica da demanda

Após análise crítica do dossiê do demandante, considera-se que a pergunta de pesquisa foi formulada de maneira apropriada, entretanto é importante enfatizar que não há um detalhamento de quais desfechos de eficácia clínica seriam analisados. Além disso, o dossiê incluiu como comparador o tratamento por via oral com soluções de fosfatos e vitamina D, conforme PCDT; entretanto, não há estudos que comparem diretamente burosumabe com o tratamento convencional na população adulta. Assim sendo, destaca-se que as evidências incluídas pelo demandante fogem do escopo da PICOT elaborada por eles.

Quanto ao aspecto metodológico, as bases de dados utilizadas foram adequadas e suficientes, entretanto foi mencionada busca em duas bases de dados (Lilacs e CRD) cujos resultados não foram apresentados. As estratégias de busca foram simples e desconsideraram a condição clínica, incluindo apenas descritores relacionados com a intervenção. A PICOT previa inclusão de estudos observacionais e revisões sistemáticas (RS), entretanto foram incluídos apenas ensaios

clínicos e estudos de extensão, desconsiderando a existência de estudos observacionais e RS que condizem com a PICOT estabelecida.

Os seis estudos incluídos não correspondem ao comparador estabelecido na PICOT, desta forma são estudos com evidências indiretas. Além disso, um dos estudos incluídos é apenas um estudo de extensão aberto sobre dois estudos prévios de Fase 2, entretanto não há menção sobre esses estudos de fase II e nem a inclusão ou motivo de exclusão desses estudos. Os resultados dos estudos são caracterizados de forma narrativa e individual, não permitindo análise e comparação por desfecho.

Não foi realizada avaliação de risco de viés e graduação da certeza da evidência. O demandante infere sobre a avaliação com uso do GRADE, entretanto a avaliação apresentada não condiz com as exigências da ferramenta, sendo, portanto, considerada uma avaliação inadequada.

Diante dos aspectos considerados críticos, as estratégias de busca apresentadas pelo demandante foram reajustadas e, posteriormente, realizou-se seleção de estudos em concordância com a PICOT reestruturada pelo NATS.

### 6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

A PICOT elaborada pelo demandante foi reestruturada, considerando alterações no comparador e nos desfechos, conforme é apresentado no Quadro 5.

Quadro 5. Pergunta PICOT elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS

	Demandante	NATS
<b>População</b>	Pacientes portadores de HLX	Idem
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Burosumabe	Idem
<b>Comparação</b>	Tratamento por via oral com soluções de fosfatos e vitamina D	Placebo ou tratamento por via oral com soluções de fosfatos e vitamina D
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Desfechos de eficácia clínica e segurança	Desfechos de eficácia clínica (dosagens bioquímicas, taxa de filtração glomerular, escore RSS) e segurança.
<b>Tipo de estudo</b>	Estudos observacionais, ensaios clínicos de Fases II ou III, revisões sistemáticas de literatura e metanálises	Idem

Foram reproduzidas as buscas realizadas nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS, Embase e CRD. A busca foi realizada em agosto de 2024, segundo critérios de inclusão e exclusão definidos pelo demandante. O Quadro 6 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem

como os números de resultados.

Quadro 6. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Familial Hypophosphatemic Rickets] explode all trees #2 "Hypophosphatemic Rickets, X Linked Dominant" OR "Hypophosphatemic Rickets, X-Linked Dominant" OR "Hypophosphatemic Rickets, X Linked Recessive" OR "Hypophosphatemic Rickets, X-Linked Recessive" OR "Hypophosphatemia, X-Linked" OR "Hypophosphatemia, X Linked" OR "Rickets, X-Linked Hypophosphatemic" OR "Hypophosphatemic Rickets, X-Linked" OR "X Linked Hypophosphatemia" OR "X-Linked Hypophosphatemic Rickets" OR "X-Linked Hypophosphatemia" OR "Hypophosphatemic Rickets, Hereditary" OR "Hereditary Hypophosphatemic Rickets" OR "Rickets, Hereditary Vitamin D-Resistant" OR "Generalized Resistance To 1,25-Dihydroxyvitamin D" OR "Generalized Resistance To 1,25 Dihydroxyvitamin D" OR "Vitamin D Resistant Rickets With End Organ Unresponsiveness To 1,25 Dihydroxycholecalciferol" OR "Hypocalcemic Vitamin D Resistant Rickets" OR "Hereditary Vitamin D Resistant Rickets" OR "Rickets, Hereditary Vitamin D Resistant" OR "Hereditary Vitamin D-Resistant Rickets" OR "Rickets, Hereditary Hypophosphatemic" OR "Vitamin D-Resistant Rickets, Hereditary" OR "Rickets, Familial Hypophosphatemic" OR "Vitamin D-Resistant Rickets With End-Organ Unresponsiveness To 1,25-Dihydroxycholecalciferol" OR "Hypocalcemic Vitamin D-Resistant Rickets" OR "Vitamin D Resistant Rickets, Hereditary" OR "Hypophosphatemic Rickets, Familial" OR "Vitamin D-Resistant Rickets, X-Linked" OR "Vitamin D Resistant Rickets, X Linked" #3 #1 OR #2 #4 "burosumab" OR "KRN23" OR "KRN23 monoclonal antibody" OR "KRN-23" OR "Crysvita" OR "burosumab-TWZA" #5 #3 AND #4	82
MEDLINE (via Pubmed)	("Familial Hypophosphatemic Rickets"[Mesh] OR "Hypophosphatemic Rickets, Familial" OR "Rickets, Familial Hypophosphatemic" OR "Generalized Resistance To 1,25-Dihydroxyvitamin D" OR "Hypocalcemic Vitamin D-Resistant Rickets" OR "Rickets, Hereditary Vitamin D-Resistant" OR "Vitamin D-Resistant Rickets With End-Organ Unresponsiveness To 1,25-Dihydroxycholecalciferol" OR "Vitamin D-Resistant Rickets, Hereditary" OR "Hereditary Hypophosphatemic Rickets" OR "Hypophosphatemic Rickets, Hereditary" OR "Rickets, Hereditary Hypophosphatemic" OR "Hypophosphatemic Rickets, X-Linked Dominant" OR "Hypophosphatemic Rickets, X-Linked Recessive" OR "Vitamin D-Resistant Rickets, X-Linked" OR "Rickets, X-Linked Hypophosphatemic" OR "Hypophosphatemic Rickets, X-Linked" OR "X-Linked Hypophosphatemic Rickets" OR "X-Linked Hypophosphatemia" OR "Hypophosphatemia, X Linked") AND ("burosumab" [Supplementary Concept] OR "KRN23" OR "KRN23 monoclonal antibody" OR "KRN-23" OR "Crysvita" OR "burosumab-TWZA"))	189
LILACS (via BVS)	("Raquitismo Hipofosfatêmico Familiar" OR "Familial Hypophosphatemic Rickets" OR "Raquitismo Hipofosfatêmico Familiar" OR "Raquitismo Hipofosfatêmico Dominante Ligado ao Cromossomo X" OR "Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao Cromossomo X") AND ("burosumab" [Supplementary Concept] OR "KRN23" OR "KRN23 monoclonal antibody" OR "KRN-23" OR "Crysvita" OR "burosumab-TWZA"))	0
EMBASE	'x linked hypophosphatemic rickets'/exp OR 'hypophosphatemic rickets, x-linked dominant' OR 'mckusick 30780' OR 'x chromosome linked hypophosphataemia' OR 'x chromosome linked hypophosphatemia' OR 'x linked dominant hypophosphataemic rickets' OR 'x linked	482

	dominant hypophosphatemic rickets' OR 'x linked hypophosphataemia' OR 'x linked hypophosphataemic osteomalacia' OR 'x linked hypophosphataemic rickets' OR 'x linked hypophosphatemia' OR 'x linked hypophosphatemic osteomalacia' OR 'x-linked dominant hypophosphataemic rickets' OR 'x-linked dominant hypophosphatemic rickets' OR 'xlh (x linked hypophosphataemia)' OR 'xlh (x linked hypophosphatemia)' OR 'xlh (x linked hypophosphatemic rickets') AND ('burosumab'/exp OR 'burosumab-twza' OR 'crysita' OR 'krn 23' OR 'krn23' OR 'ux 023' OR 'ux023' OR 'burosumab') AND [embase]/lim	
CRD	(X-Linked Hypophosphatemic) AND (burosumab OR KRN23 OR KRN23 monoclonal antibody OR KRN-23 OR Crysita OR burosumab-TWZA)	0

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada a avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

Foram encontradas 753 citações de estudos, destas 262 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 15 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos três estudos. A Figura 1 resume o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

A reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados semelhantes aos apresentados pelo demandante, identificando um número maior de citações na busca. As três evidências incluídas pelo grupo elaborador não estavam presentes no relatório do demandante.

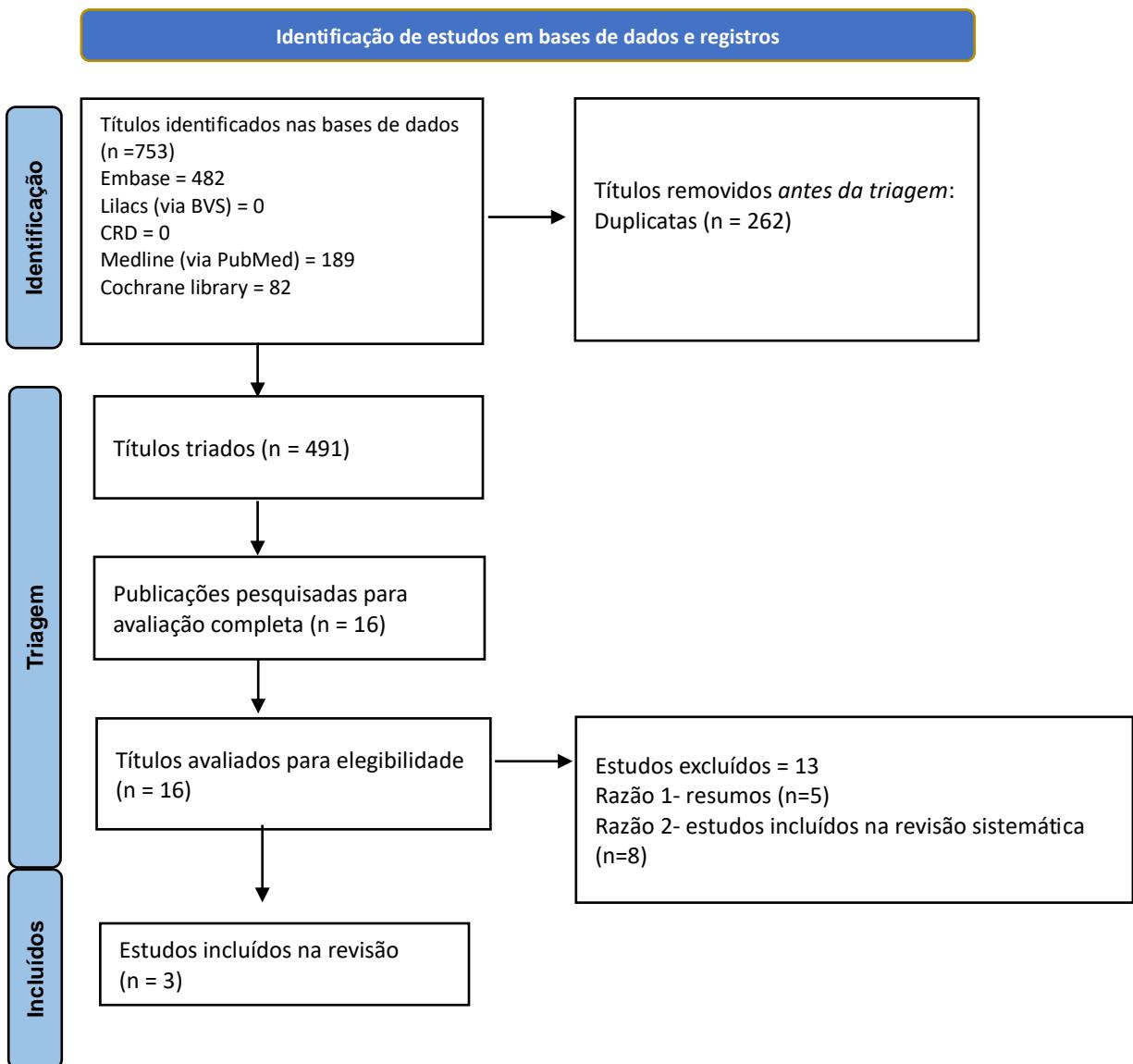


Figura 1. Fluxograma do processo de elegibilidade

## 6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

Os estudos incluídos foram Wang e colaboradores<sup>49</sup>, Dodamani e colaboradores<sup>50</sup> e Kiafzezi e colaboradores<sup>51</sup>. Esses estudos foram selecionados por se tratar de revisões sistemáticas que incluíam os ECRs apresentados no dossiê do demandante e por representarem de forma adequada a comparação entre a intervenção e os comparadores placebo ou tratamento por via oral com soluções de fosfatos e vitamina D. No Quadro 7 estão apresentadas as principais

características dos estudos incluídos.

Quadro 7. Principais características dos estudos incluídos

Estudo	Delineamento	Estudos incluídos	Comparadores	Desfechos de interesse
Wang e cols. <sup>49</sup>	RS com meta-análise	8 estudos incluídos, sendo ECRs, ensaios clínicos não randomizados e ensaios clínicos de braço único	Placebo	Concentrações de fósforo sérico, vitamina D e fosfatase alcalina, razão de reabsorção tubular de fosfato em relação à Taxa de Filtração Glomerular (TmP/GFR), escore de gravidade do raquitismo (RSS) e eventos adversos.
Dodamani e cols. <sup>50</sup>	RS com meta-análise	9 estudos incluídos, sendo ECRs e estudos observacionais prospectivos abertos	NA	Concentrações de fósforo sérico e vitamina D, razão de reabsorção tubular de fosfato em relação à Taxa de Filtração Glomerular (TmP/GFR), escore de gravidade do raquitismo de Thacher (TRS), Impressão Radiográfica Global de Mudança (RGI-C) e eventos adversos.
Kiafzezi e cols. <sup>51</sup>	RS com meta-análise	11 estudos incluídos, sendo estudos prospectivos não intervencionais e ensaios clínicos de braço único	NA	Concentrações de fósforo sérico, escore de gravidade do raquitismo (RSS), alterações nos níveis de fosfatase alcalina sérica (ALP) e na ALP específica do osso (bALP), razão de reabsorção tubular de fosfato em relação à Taxa de Filtração Glomerular (TmP/GFR), concentrações séricas de 1,25(OH) <sub>2</sub> D e 25(OH) <sub>2</sub> D, mudança no escore Z de altura, desfechos de segurança e o Índice de Osteoartrite da Universidade McMaster (WOMAC).

## 6.5 Risco de viés dos estudos selecionados pelo NATS

A ferramenta *A MeASurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) foi utilizada para avaliação das revisões sistemáticas selecionadas e no geral os estudos foram classificados com qualidade metodológica criticamente baixa, sendo que as revisões possuíam mais de uma falha crítica e não devem ser consideradas como confiáveis para fornecer uma avaliação precisa e abrangente resumo dos estudos disponíveis.

Todos os 16 itens, classificados em críticos ou não críticos, foram avaliados de acordo critérios pré-especificados da ferramenta e respondidos com “Sim” em casos de resultado positivo, “Não” para casos em que não há informações disponíveis ou quando o avaliador julgar que não pode optar pelo benefício da dúvida, ou “Parcialmente Sim” quando é válido indicar adesão parcial ao domínio (Quadro 8).

Quadro 8. Avaliação AMSTAR 2 das revisões sistemáticas

Publicação	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	Classificação
Wang e cols. <sup>49</sup>	S	PS	N	N	S	S	N	PS	S	N	PS	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
Dodamani e cols. <sup>50</sup>	S	PS	S	N	S	S	N	PS	N	N	SM	SM	N	PS	S	S	Criticamente baixa
Kiafzezi e cols. <sup>51</sup>	S	PS	N	N	S	S	N	PS	S	N	PS	N	N	N	N	S	Criticamente baixa

Fonte: grupo elaborador. Legenda: \*itens críticos; S = Sim; PS = Parcialmente Sim; N = Não; SM = sem meta-análise.

## 6.6 Efeitos desejáveis da tecnologia

### *Concentração de fósforo sérico*

Wang e colaboradores<sup>49</sup>, com base nos dois ECRs elegíveis, mostraram mudança nos níveis de fósforo sérico no grupo de tratamento com burosumabe antes e depois do tratamento de 0,52 mg/dL (IC 95% 0,24–0,80 mg/dL), maior do que no grupo controle. Outra meta-análise com dados de sete grupos de tratamento, incluindo ensaios de braço único e ECRs, mostrou um aumento significativo nos níveis de fósforo sérico após a terapia com burosumabe (SMD 0,78 mg/dL, IC 95% 0,61-0,96).

Dodamani e colaboradores<sup>50</sup> apresentaram SMD de 1,23 (IC 95%: 0,98-1,47), com um efeito benéfico significativo do burosumabe na normalização dos níveis de fósforo.

Os estudos da RS de Kiafzezi e colaboradores<sup>51</sup> incluíram 258 pacientes que forneceram dados sobre as concentrações de fosfato sérico demonstrando que o tratamento com burosumabe resultou em níveis mais altos de fosfato sérico (SMD 0,88 mg/dl, IC 95% 0,70 a 1,07) em comparação com a linha de base. A análise de subgrupo em adultos demonstrou efeito benéfico do burosumabe nas concentrações de fosfato sérico (SMD 0,46 mg/dl, IC 95% 0,30 a 0,61).

### *Níveis de vitamina D*

Wang e colaboradores<sup>49</sup> mostraram que as mudanças nos níveis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, quando comparado ao grupo controle, não mostrou nenhuma diferença estatisticamente significativa (SMD 12,84 pg/mL, IC 95% -4,01 a 29,68).

Kiafzezi e colaboradores<sup>51</sup> apresentaram oito estudos, incluindo 212 pacientes, que forneceram dados sobre as concentrações séricas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. O tratamento com burosumabe resultou em maiores concentrações de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (SMD 18,91 pg/mL, IC 95% 6,39 a 31,43). A análise de subgrupos em adultos sugeriu um aumento de 5,59 pg/mL, IC 95% 6,39 a 16,26.

### ***Concentrações séricas de fosfatase alcalina***

Wang e colaboradores<sup>49</sup> em sua meta-análise com dados de sete braços de tratamento, incluindo os braços de burosumabe em ECRs e estudos clínicos de braço único, mostraram uma diminuição significativa nos níveis de ALP após a terapia com burosumabe (SMD -162,81 mg/dL, IC 95% -191,15 a -134,47).

Kiafzezi e colaboradores<sup>51</sup> incluíram oito estudos, totalizando 193 pacientes, demonstrando que o tratamento com burosumabe resultou em uma redução das concentrações séricas de ALP (SMD -162,84 U/l, IC 95% -250,77 a -74,95). A análise de subgrupo com adultos também demonstrou redução das concentrações séricas de ALP (SMD -26,61 U/l, IC 95% -58,06 a 4,84).

### ***Razão TmP/GFR***

Na RS de Wang e colaboradores<sup>49</sup> um total de 195 pacientes de dois ECRs foram avaliados quanto a mudanças no TmP/GFR e não houve elevação estatisticamente significativa (SMD 0,79 mg/dL, IC 95% -0,01 a 1,58) em comparação com o grupo controle. Em sete braços de tratamento, que incluíram até 181 participantes, a meta-análise encontrou um aumento significativo no TmP/GFR após a terapia com burosumabe (SMD 0,86 mg/dL, IC 95% 0,60-1,12).

Dodamani e colaboradores<sup>50</sup> demonstraram, na análise do modelo de efeitos aleatórios, que o SMD foi de 1,09 (IC 95%: 0,88-1,29), apontando que o burosumabe melhorou significativamente a reabsorção renal de fósforo.

Kiafzezi e colaboradores<sup>51</sup> apresentaram 12 estudos, incluindo 242 pacientes, onde o tratamento com burosumabe resultou em um aumento de TmP/GFR (SMD 1,22 mg/dL, IC 95% 0,70 a 1,74). A análise de subgrupo em adultos também sugeriu uma elevação de TmP/GFR (SMD 0,59 mg/dL, IC 95% 0,35 a 0,84).

### ***Escore RSS***

Wang e colaboradores<sup>49</sup> mostraram em sua meta-análise uma redução do RSS nos braços de tratamento com burosumabe (SMD -1,60; IC 95% -2,21 a -1,00).

Kiafzezi e colaboradores<sup>51</sup> incluíram seis estudos que avaliaram esse desfecho, incluindo 69 pacientes, demonstrando que o tratamento com burosumabe resultou em uma redução do RSS (SMD -1,86; IC 95% -2,5 a -1,21).

## 6.7 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Segurança

Wang e colaboradores<sup>49</sup>, a taxa de eventos adversos, taxa de eventos adversos graves e incidência de dor de cabeça foram mais altas no grupo burosumabe do que no grupo controle (OR 2,43; IC 95% 0,78-7,61; OR 1,05; IC 95% 0,29-3,81; e OR 0,08; IC 95% -0,02 a 0,17, respectivamente) e não foram estatisticamente significativas. No entanto, o grupo burosumabe apresentou maior probabilidade de ter um evento de reação no local da injeção ou artralgia do que o grupo controle (OR 6,86; IC 95% 0,07-715,83), e (OR 0,85; IC 95% 0,20-3,52), sem diferença significativa.

Dodamani e colaboradores<sup>50</sup> inferiram que reações no local da injeção com burosumabe foram relatadas em 11,8% (IQR: 17,85%-12,1%) dos pacientes adultos em três estudos.

Kiafzezi e colaboradores<sup>51</sup> avaliaram a presença de anticorpos anti-burosumabe em três estudos, incluindo 55 pacientes, onde o tratamento com burosumabe não alterou a presença de anticorpos antes e depois do tratamento (OR 1,77; IC 95% 0,38 a 8,18). Na análise de subgrupo em adultos também não alterou (OR 1,95; IC 95% 0,37 a 10,25).

## 6.8 Certeza geral das evidências (GRADE)

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências, foi utilizada a ferramenta Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE). Foi incluída nesta análise a RS de Wang e cols.<sup>49</sup>, por incluir ECRs, ensaios clínicos não randomizados e ensaios clínicos de braço único com burosumabe, além de apresentar resultados para a maioria dos desfechos definidos na PICOT.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou entre certeza baixa e muito baixa para os desfechos avaliados. Os principais motivos para redução da qualidade foram alto risco de viés, apresentado pelos ECRs incluídos na RS; inconsistência, devido alta heterogeneidade calculada; e imprecisão, pois o intervalo de confiança perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude. A certeza de evidência foi avaliada por desfecho, como pode ser observado no Quadro 9.

Quadro 9. Certeza de evidência para os desfechos de eficácia e segurança no estudo de Wang e cols.

Desfechos de eficácia		
Total de estudos: 2 ECRs	Efeito relativo (95% IC)	Certeza da evidência
Concentração de Fósforo sérico	SMD 0,52 (0,24 para 0,80)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>

Níveis de Vitamina D	<b>SMD 12.84</b> (-4.01 para 29.68)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c</sup>
TmP/GFR	<b>SMD 0.79</b> (-0.01 para 1.58)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c</sup>
<b>Desfecho de segurança</b>		
<b>Total de estudos: 2 ECRs</b>	<b>Efeito relativo (95% IC)</b>	<b>Certeza da evidência</b>
EA	<b>OR 2.43</b> (0.78 para 7.61)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,c</sup>
EAG	<b>OR 1.05</b> (0.29 para 3.81)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,c</sup>

Legendas: TmP/GFR = razão de reabsorção tubular de fosfato em relação à Taxa de Filtração Glomerular; RSS = escore de gravidade do raquitismo; EA = Eventos adversos; EAG = Eventos adversos graves; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; IC = Intervalo de confiança; SMD = *Standardized Mean Difference*; OR = *Odds ratio*.

Explicações: a. Alto risco de viés dos ECRs; b. Alta heterogeneidade; c. Imprecisão, pois o IC perpassa o valor nulo e/ou apresenta elevada amplitude.

## 6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparando os efeitos desejáveis (desfechos de eficácia) com os efeitos indesejáveis (desfechos de segurança), é possível observar que a tecnologia em avaliação, a partir da literatura avaliada, demonstra um perfil de eficácia com significância estatística nos níveis de fósforo sérico, aumento da reabsorção renal de fósforo (TmP/GFR) e redução da atividade óssea anormal (diminuição das concentrações de fosfatase alcalina) além de demonstrar redução no escore de severidade do raquitismo) e elevação dos níveis de vitamina D. O perfil de segurança do burosumabe pode ser considerado adequado. Entretanto, é necessário ressaltar que a qualidade geral das evidências avaliadas variou entre baixa e muito baixa.

# 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

## 7.1 Análise da avaliação econômica

Foi realizada ACE, baseada em um modelo internacional criado pelo demandante e customizado para a perspectiva do SUS, considerando a população de pacientes adultos (idade  $\geq 18$  anos) acometidos por HLX. A análise de impacto orçamentário foi criada integralmente no Brasil. O modelo foi construído em planilha eletrônica com base em uma estrutura de Markov, com horizonte temporal *lifetime*, comparando a intervenção burosumabe ao tratamento convencional, que consiste na utilização de fosfato e vitamina D (calcitriol). Os resultados foram calculados em função do tempo de vida dos pacientes, a partir da idade de início da simulação. O Quadro 10 apresenta as principais características

da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

Quadro 10. Resumo das principais características do modelo

Característica	Observações
<b>População de interesse</b>	Pacientes adultos (idade $\geq 18$ anos) com HLX confirmada em diagnóstico
<b>Perspectiva</b>	SUS como fonte pagadora de serviços de saúde
<b>Intervenção e comparador</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intervenção: burosomabe</li> <li>Comparador: terapia convencional com sais de fósforo e calcitriol por via oral<sup>23</sup></li> </ul>
<b>Desfechos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anos de Vida ganhos</li> <li>QALY ganhos</li> <li>RCEI por Anos de Vida Ganhos e por QALY ganhos</li> </ul>
<b>Estrutura do modelo</b>	Modelo de Markov, com ciclos semestrais, baseado na probabilidade de transição entre os estados “com fraturas”, “sem fraturas” e “morte”.
<b>Horizonte temporal</b>	Cenário-base de 60 anos ( <i>lifetime</i> ); cenários alternativos com 20, 50 e 70 anos
<b>Taxa de desconto</b>	5% para custos e desfechos
<b>Parâmetros clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dados antropométricos e taxas de fraturas da população brasileira com HLX, obtidos no estudo de Vaisbich e colaboradores (2024)<sup>52</sup></li> <li>Probabilidade de fraturas e curas obtidos do ensaio CL303<sup>42</sup> e seu seguimento open-label<sup>43</sup></li> <li>Escores de utilidade de acordo com a presença de fraturas e os estados de saúde medidos pelos instrumentos WOMAC, BPI e BFI<sup>53</sup></li> </ul>
<b>Estimativa dos custos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O preço de burosomabe foi proposto considerando um desconto de 8,1% em relação ao PMVG sem impostos, de setembro/2024. O medicamento não está isento dos tributos PIS e ICMS, e o preço proposto representa um desconto de 34,5% em relação ao PMVG 18%.</li> <li>Natureza e frequência de utilização de recursos em saúde: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ensaios clínicos e estudos observacionais, customizados pela visão de especialistas.</li> </ul> </li> <li>Custos dos procedimentos médicos e odontológicos e suporte a mobilidade: <ul style="list-style-type: none"> <li>DATASUS: SIH/SUS - Sistema de Informações Hospitalares do SUS; e SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS.</li> <li>SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS).</li> </ul> </li> <li>Custos de tratamentos endodônticos obtidos a partir do estudo de Merchan e cols. (2022)<sup>54</sup></li> </ul>
<b>Análise de sensibilidade</b>	Foram conduzidas análise de sensibilidade determinística e probabilística

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 99.

### 7.1.1 Estrutura do modelo

Foi construído um modelo em planilha eletrônica que utiliza a estrutura de Markov com ciclos semestrais. Os pacientes ingressam nos braços de tratamento convencional ou burosomabe e transitam entre os estados de saúde conforme a ocorrência de fraturas ósseas (Figura 2):

- Vivo sem fraturas: pacientes que nunca sofreram fratura.
- Vivo com fraturas: pacientes que já sofreram pelo menos uma fratura óssea; os pacientes podem passar por mais de um evento dessa natureza; este estado implica em um aumento do risco de morte;
- Morte: estado absortivo, que pode receber pacientes de qualquer um dos estados anteriores.

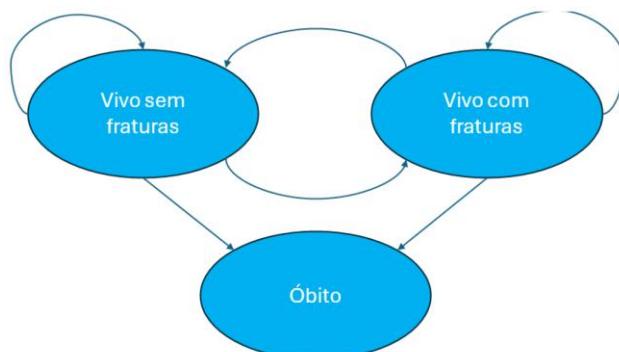


Figura 2. Representação esquemática da estrutura do modelo  
Fonte: Dossiê do demandante, pág. 119.

O horizonte temporal para esta ACE foi de 60 anos. Dessa 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, que é suficiente para englobar a expectativa de vida média da população brasileira (75,5 anos de idade). Os recursos necessários para tratamento e a desutilidade a cada nova fratura sofrida pelo paciente, foram utilizados para estimar os custos médicos associados com cada grupo avaliado. As incertezas do modelo foram avaliadas por análise determinística e análise de sensibilidade probabilística por simulação de Monte Carlo.

### 7.1.2 Parâmetros Epidemiológicos e Clínicos

O desfecho considerado para medir a efetividade dos tratamentos é a ocorrência de fraturas ósseas. As probabilidades de transição entre os estados foram calculadas com base na porcentagem de pacientes com fraturas na linha de base, na porcentagem de pacientes que desenvolvem novas fraturas e na probabilidade de cicatrização da fratura.

O peso corporal médio dos pacientes brasileiros para esta simulação foi extraído da publicação de Vaisbich e colaboradores (2024)<sup>52</sup>, que caracterizou pacientes adultos brasileiros com HLX. Neste estudo, os resultados foram apresentados como médias de altura e do IMC no início e ao final do estudo, sendo possível estimar o peso médio dos

pacientes brasileiros em 58,9 kg.

Foi adotada uma taxa de 63,2% de pacientes com história de fraturas na linha de base. Essa proporção foi extraída da publicação de Vaisbich e cols. (2024)<sup>52</sup> que verificaram que 12 entre 19 pacientes brasileiros apresentavam histórico de fraturas. Esse percentual é compatível com outras publicações apresentadas pelo demandante, tais como Insogna e cols. (2018)<sup>42</sup>, Trombetti e cols. (2022)<sup>15</sup> e Skrinar e cols. (2019)<sup>5</sup>. Com base em dados do estudo CL303<sup>42</sup>, assumiu-se que 11,9% dos pacientes com HLX inicia a simulação no estado de fratura em atividade e que os pacientes tratados com burosumabe ou placebo apresentam um risco diferente de fraturas<sup>42</sup>, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Probabilidade de transição entre os estados de saúde

Opção de tratamento	Histórico de fraturas na linha de base <sup>52</sup>	Probabilidade de nova fratura <sup>42</sup>	Probabilidade de fratura consolidada <sup>42</sup>
Placebo	63,2%	0,0303	4,8%
Burosumabe	63,2%	0,0147	45,8%

Fonte: Adaptado do dossier do demandante, pág. 102.

O risco de morte foi simulado considerando as tábuas de mortalidade do IBGE por sexo e idade<sup>55,56</sup>. Riscos adicionais de mortalidade foram coletados de um estudo realizado por Klop e cols. (2017)<sup>57</sup>. Nesse contexto, indivíduos com idade acima de 50 anos que sofrem uma fratura estão sujeitos risco de mortalidade adicional de 4,32 entre homens e de 2,73 entre mulheres.

### 7.1.3 Parâmetros de utilidade

Para a população adulta, um valor fixo de 0,648 foi considerado como escore de utilidade para todos os pacientes portadores de HLX, com base na publicação de Forestier-Zhang e cols. (2016)<sup>58</sup>. Esse escore pode ser afetado pela existência de fraturas e pelo tratamento recebido. Uma redução no valor de -0,108 no escore de utilidade foi aplicado para cada evento de fratura que os pacientes experimentaram, com base no estudo de Kanis e cols. (2004)<sup>59</sup>. Essa redução é aplicada ao escore de utilidade no primeiro ano após o evento de fratura e a cada evento desse tipo. O modelo também adiciona um benefício de 0,044 QALY a cada ciclo, valor que foi obtido pela análise de dados do WOMAC no ensaio CL303<sup>42</sup>. Na Tabela 2 estão descritas as pontuações do WOMAC para rigidez, função física e dor convertidas para escores de EQ-5D, conforme algoritmo de conversão publicado por Wailoo e colaboradores (2014)<sup>53</sup>.

Tabela 2. Escores e benefícios obtidos para a QALY pelo tratamento com burosumabe

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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 102.

#### 7.1.4 Parâmetros de custos

Como variáveis econômicas foram consideradas os custos médicos diretos relacionados ao tratamento com burosumabe ou terapia convencional (medicamentos à base de calcitriol e preparações magistrais à base de fósforo) e analgésicos de suporte. Além dos custos dos medicamentos, foram considerados aqueles associados ao manejo e monitoramento do paciente estável, custos associados ao tratamento odontológicos e de fraturas ósseas, tais como dispositivos de apoio à mobilidade, procedimentos cirúrgicos frequentes em pacientes com HLX, custos de final de vida, além dos custos indiretos pela perda de produtividade.

O modelo não considerou os custos relacionados a eventos adversos, justificando que a maioria dos eventos relatados nos ensaios eram manifestações comuns à HLX e não levaram ao uso significativo de recursos.

##### 7.1.4.1. Custos com terapia farmacológica

###### *Burosumabe*

O demandante propôs o preço de R\$ 1.255,38 por milígrama de burosumabe igual para todas as apresentações (frascos com 10, 20 ou 30 mg). A dose preconizada de burosumabe para adultos ( $\geq 18$  anos) é de 1 mg/kg de peso em pacientes adultos, contudo deve ser arredondada para os 10 mg mais próximos (para cima ou para baixo). A Tabela 3 considera a aplicação de burosumabe a cada 4 semanas, que equivale a 13 doses administradas por ano.

Tabela 3. 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 (R\$)
40	40	50.215,20	652.797,60
50	50	62.769,00	815.997,00
60	60	75.322,80	979.196,40
70	70	87.876,60	1.142.395,80
80	80	100.430,40	1.305.595,20
90	90	112.984,20	1.468.794,60

100	100	125.538,00	1.631.994,00
110	110	138.091,80	1.795.193,40

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 106.

A cada dose de burosumabe são necessários insumos para administração subcutânea (seringa de 1 mL e duas agulhas – uma para aspirar e uma para a aplicação). Uma busca no Banco de Preços em Saúde<sup>44</sup> compreendendo o período de agosto de 2022 até março de 2024 verificou o custo médio de R\$ 0,37 para conjunto formado por uma seringa de 1 ml e duas agulhas (calibre 25G). O demandante considerou que o custo do trabalho de enfermagem não implica em valores adicionais para o SUS, uma vez que os serviços de enfermagem não são reembolsados. Dessa forma, agregou-se o valor de R\$ 4,81 a cada ano de tratamento com burosumabe.

O modelo da ACE considera a possibilidade de ajustes de dose do burosumabe, ou mesmo a sua interrupção, tendo como base as observações do estudo clínico CL303<sup>42</sup>. As proporções de pacientes que descontinuam o tratamento com o burosumabe tiveram valor médio de 4,1% (variando de 1,5% a 6,0%)<sup>42</sup>. Por premissa, os pacientes que descontinuam o burosumabe passam a utilizar a terapia convencional. Considerou-se ainda que no 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.

### **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<sup>23</sup>, sugere as formulações descritas na Tabela 4 para uso de rotina.

Tabela 4. Formulações com fosfato para o tratamento das hipofosfatemias recomendadas pelo PCDT Raquitismo e Osteomalácia

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	-

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 103.

O gasto com aquisição do fósforo oral precisa ser absorvido pelos pacientes, uma vez que essa formulação não está disponível na SUS. As doses recomendadas de fósforo sugeridas pelo PCDT Raquitismo e Osteomalácia<sup>23</sup> para o tratamento da perda urinária aumentada de fósforo são de 30 a 60 mg/kg/dia de fósforo elementar. O demandante não localizou aquisições de formulações com fósforo ou potássio no Banco de Preços em Saúde<sup>44</sup> ou Painel de Preços<sup>60</sup>. O NATS revisou a busca e o único medicamento para reposição de fosfato localizado no Banco de Preços em Saúde<sup>44</sup> consistia na solução injetável de Fosfato de Potássio 2 mEq/mL, que requer diluição para administração, considerada inviável para uso domiciliar. Assumiu-se que os pacientes adultos darão preferência a apresentação na forma de cápsulas. O demandante considerou o valor orçado de R\$ 117,00 para manipulação de 100 cápsulas, que foi validado em nova busca pelo NATS e calculou-se que o custo anual apenas com esse medicamento pode variar de R\$ 2.058,60 para um paciente de 40 kg utilizando a dose de 30 mg/kg/dia até R\$ 11.322,30 para um paciente de 110 kg utilizando a dose de 60 mg/kg/dia.

### ***Calcitriol***

O acesso dos pacientes com HLX ao tratamento com calcitriol é garantido pelo SUS uma vez que esse medicamento consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais<sup>61</sup>, listada no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. As doses de calcitriol recomendadas pelo PCDT Raquitismo e Osteomalácia<sup>23</sup> para o tratamento de raquitismo hipofosfatêmico secundário ao excesso de FGF-23 são de 0,03 a 0,07 mcg/kg/dia. O demandante realizou a busca por aquisições governamentais de calcitriol no Banco de Preços em Saúde<sup>44</sup>, referente ao período de setembro de 2022 até março de 2024 e verificou o valor médio ponderado por cápsula de R\$ 0,68, que é equivalente a R\$ 2,74 por micrograma. O modelo econômico calcula que o custo anual de utilização apenas calcitriol pode variar de R\$ 1.191,36 em um paciente de 40 kg utilizando dose 0,03 mcg/kg/dia até R\$ 7.644,56 para um paciente de 110 kg utilizando dose 0,07 mcg/kg/dia.

#### **7.1.4.2. Custos com monitoramento e suporte ao manejo clínico**

##### ***Custos com monitoramento***

O demandante listou o custo por evento e frequência de utilização de recursos necessários à monitorização, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5. Procedimentos associados à monitorização de pacientes com HLX

<b>Código SIGTAP – Procedimento</b>	<b>Valor</b>	<b>Frequência</b>
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 TIROESTIMULANTE (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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 114.

#### ***Custos com analgesia de suporte***

Assumiu-se a premissa de que o uso de recursos para tratamento da dor e apoio à mobilidade varia de acordo com o tratamento recebido. Dados do ensaio CL303<sup>43</sup> foram utilizados para calcular as frequências pelas quais tais recursos são empregados (Tabela 6).

Tabela 6. Frequência de consumo de medicamentos para dor (em porcentagem de pacientes)

Medicamento - ciclo de tratamento	Terapia convencional	Burosúmabé
Tramadol - 1º ciclo	22,39%	23,50%
Paracetamol - 1º ciclo	67,18%	63,20%
Tramadol - 2º ciclo em diante	22,39%	5,9%
Paracetamol - 2º ciclo em diante	67,18%	19,1%

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 103. Ultragenyx - dados de arquivo do ensaio CL303<sup>43</sup>

Os medicamentos descritos acima estão disponíveis no SUS, e as médias ponderadas para aquisição pública consultadas no Banco de Preços em Saúde<sup>44</sup> foram de R\$ 0,14 por comprimido de paracetamol 750 mg e R\$ 3,50 para cada cápsula de tramadol 50mg. Considerando o intervalo posológico de 6 horas para cada um dos medicamentos, o demandante estimou o custo anual de R\$ 204,40 para uso de paracetamol e R\$ 5.110,00 para uso de tramadol.

### ***Custos com apoio à mobilidade e fisioterapia***

Os custos de mobilidade consistem no uso de dispositivos de apoio à mobilidade e fisioterapia. A frequência de uso desses dispositivos foi obtida a partir de dados de mundo real de uma pesquisa sobre as condições e qualidade de vida de pacientes de HLX, que consistiam na proporção de 31,0% de dispositivos de apoio à caminhada, 3,0% de suporte para alinhamento funcional e 8,6% de dispositivos de substituição de caminhada entre os pacientes submetidos a tratamento convencional. O demandante considerou que os pacientes que utilizaram burosumabe não demandaram uso desses dispositivos. Alguns dos dispositivos desse tipo são fornecidos pelo SUS e constam na Tabela SIGTAP<sup>62</sup>. Para os itens que servem para apoiar a marcha, calculou-se custo ponderado pela quantidade e procedimentos faturados, conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 7. 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		
07.01.01.013-4 - MULETA AXILAR TUBULAR EM ALUMÍNIO REGULÁVEL NA ALTURA (PAR)	R\$ 79,95	Dispositivos de apoio à caminhada	R\$ 86,62
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: Dossiê do demandante, pág. 103. SIGTAP<sup>45</sup>

Para os atendimentos de fisioterapia (procedimento SIGTAP 03.02.05.002-7 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS, resarcimento de R\$ 4,67 por atendimento) foi estimada a frequência de 6 sessões a cada ciclo de 6 meses em 57,4% dos pacientes a partir de dados do relatório de avaliação do NICE<sup>29</sup>.

### ***Custos com cuidados no final de vida***

No modelo econômico também foram considerados os custos com cuidados no final de vida. Embora a HLX não seja causa direta de morte, a literatura científica para o Reino Unido<sup>22</sup> mostra que a expectativa de vida dos acometidos não foi igual ao da população normal. 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. Dada a ausência de dados específicos para pacientes com HLX, utilizou-se o estudo publicado por Ribeiro e cols. (2018)<sup>63</sup> e assumiu-se que os custos de pacientes terminais com câncer em cuidados paliativos na perspectiva do SUS teriam valores equivalentes (R\$ 724,30 por mês no ambiente hospitalar e R\$ 848,63 por mês no ambiente domiciliar)<sup>63</sup>.

#### 7.1.4.3. Custos com cirurgias e endodontia

Devido ao raquitismo, as fraturas ósseas são eventos frequentes entre os pacientes com HLX. Outra situação constante nesse grupo de pacientes é a ocorrência de problemas odontológicos. Devido à ausência de dados específicos para tratamento do HLX no DATASUS, as buscas envolveram qualquer procedimento relacionado ao CID-10 E83.3 – *Distúrbios do metabolismo do fósforo*, o qual inclui outros distúrbios no metabolismo do fósforo além HLX. As frequências observadas para a realização dos procedimentos encontram-se mencionadas na Tabela 8, e em seguida estão discriminadas as metodologias para estimativa dos custos relativos a cada procedimento.

Tabela 8. Frequência de eventos ortopédicos e odontológicos relacionados com a HLX

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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 114.

#### Tratamentos odontológicos

Os dados de microcusteio de tratamentos endodônticos em um centro de especialidades do SUS foram publicados por Merchan e colaboradores (2022)<sup>54</sup>. O estudo fundamentou-se na mensuração e monetização de recursos humanos, materiais, instrumentos e equipamentos, entre tratamentos uni, bi e trirradiculares, com diferentes técnicas endodônticas (manual, rotatória ou reciprocante). Considerando a técnica rotatória como mais comumente utilizada no Brasil, e análise ponderada pela frequência de tratamentos uni, bi e trirradiculares, foi obtido um valor médio de R\$ 152,49 por cada tratamento endodôntico. Na presente ACE, o demandante adicionou o procedimento 02.04.01.018-7 - RADIOGRAFIA PERI-APICAL INTERPROXIMAL (BITE-WING), com ressarcimento de R\$ 1,86 por evento, conforme a Tabela SIGTAP<sup>62</sup>. Dessa forma, o estimou-se o valor de R\$ 154,34 por tratamento endodôntico.

#### Tratamento de fraturas ósseas

A ausência de publicações nacionais a respeito dos custos reais de cirurgias e tratamentos ambulatoriais fez com que os custos relacionados a fraturas ósseas fossem extraídos a partir do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS<sup>64</sup>) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS<sup>65</sup>). Os padrões de tratamento ambulatorial e cirúrgico para fraturas em ossos longos foram identificados com base em algumas publicações científicas<sup>31,35,66</sup> e as descrições<sup>44</sup>

desses procedimentos foram pesquisadas à luz daqueles que são oferecidos no SUS, através de análise das descrições disponíveis nas tabelas do sistema SIGTAP<sup>62</sup>.

Esses dados incluíam procedimentos como artroplastias de quadril e joelho, tratamento cirúrgico de fraturas e pseudartroses em diversos ossos, tratamento com imobilização. Os dados foram processados a partir dos códigos de procedimento no SIGTAP, isolando as informações de pacientes com idade ≥18 anos para estimar o valor médio ponderado pela frequência de cada procedimento (Tabela 9).

Tabela 9. 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
Total	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

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 114.

#### 7.1.4.4. Custos com perda de produtividade

A HLX não acarreta nenhuma deficiência intelectual ou cognitiva. Os pacientes são potencialmente capazes de realizar atividades econômicas como qualquer cidadão normal, desde que seus problemas físicos sejam minorados. A metodologia empregou a perda de produtividade utilizando o PIB *per capita* para o ano de 2023 de R\$ 53.673,24, que corresponde a um valor mensal de R\$ 4.472,77 por indivíduo. O modelo assumiu que 25% dos trabalhadores tratados com a terapia convencional e 10% daqueles tratados com burosumabe perderão produtividade a cada ciclo de Markov.

#### 7.1.5 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade determinística (DSA) foi executada considerando os limites inferiores e superiores de diversos parâmetros e cenários relacionados a eficácia, custos dos tratamentos farmacológicos e cirúrgicos, mortalidade decorrente de fraturas, taxa de descontinuação, características dos pacientes e taxa de desconto. Os dados foram oscilados conforme apresentado no Quadro 11 e apresentados em gráfico de tornado.

Quadro 11. Parâmetros e cenários testados na análise de sensibilidade determinística

N	Parâmetros
<b>Características dos pacientes</b>	
01	Idade do paciente no início da simulação
02	Variação em $\pm 10\%$ da porcentagem de pacientes com fratura ativa na linha de base ( $11,9\%$ ) <sup>42</sup>
<b>Utilidades</b>	
03	Variação do escore de utilidade geral para a HLX na faixa do IC95% (média 0,648, IC95% 0,528 a 0,759) <sup>58</sup>
04	Variação em $\pm 10\%$ do escore de desutilidade associado às fraturas (média -0,108, intervalo -0,098 a -0,119) <sup>59</sup>
05	Variação em $\pm 10\%$ do ganho adicional anual de QALYs com burosumabe <sup>43,53</sup>
06	Variação em $\pm 10\%$ dos escores WOMAC com o uso do burosumabe
<b>Custos</b>	
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
<b>Fraturas</b>	
25	Variação do número de fraturas sofridas pelos pacientes com HLX durante a vida (média 3,7, intervalo 3,33 a 4,07) <sup>5</sup>
26	Variação em $\pm 10\%$ do risco adicional de morte associado às fraturas (HR 4,32 homens e 2,73 mulheres) <sup>57</sup>
<b>Cenários alternativos</b>	
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
30	Não ajustar os escores do WOMAC para os valores do EQ-5D no cálculo do QALY <sup>43,53</sup>
31	Avaliar apenas o subgrupo de pacientes com fraturas prévias ao início da terapia
<b>Miscelânea</b>	
32	Variação da taxa de descontinuação do tratamento com burosumabe (média 4,1%, intervalo 1,5% a 6%) <sup>43</sup>
33	Variação da taxa de desconto para os custos e os benefícios (padrão 5%, intervalo 0% a 6%)
<b>Horizonte temporal</b>	
34	20 anos
35	50 anos
36	70 anos

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 120.

Para a análise de sensibilidade probabilística (PSA) foram executadas 5.000 iterações utilizando simulações de Monte Carlo. As distribuições e intervalos de variação utilizados para cada parâmetro estão detalhadas no dossiê do demandante. Os resultados dessa análise foram apresentados na forma de gráfico de dispersão de valores de custo incremental *versus* QALYs incrementais, além de curva de aceitabilidade para definir percentual de iterações que estiveram abaixo do limiar do RCUI.

### 7.1.6 Resultados

O resultado da análise no cenário-base apresentou uma razão de custo-utilidade (RCUI) de R\$ 1.896.151,55/QALY. O ganho de qualidade de vida para os pacientes tratados com burosumabe foi de 3,26 QALYs, conforme apresentado na Tabela 10.

Tabela 10. Resultado da análise de custo-efetividade

	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
<b>RCUI (custo/QALY ganho)</b>			<b>R\$ 1.896.151,55</b>

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 120.

As variáveis de maior impacto na análise determinística foram a idade dos pacientes ao início da simulação, a taxa de descontinuação do burosumabe e a variação na taxa de desconto para custos e efetividade do modelo, com os valores de RCUI oscilando de R\$ 1.524.236,8/QALY até R\$ 2.961.488,55/QALY, conforme demonstrado na Figura 3.

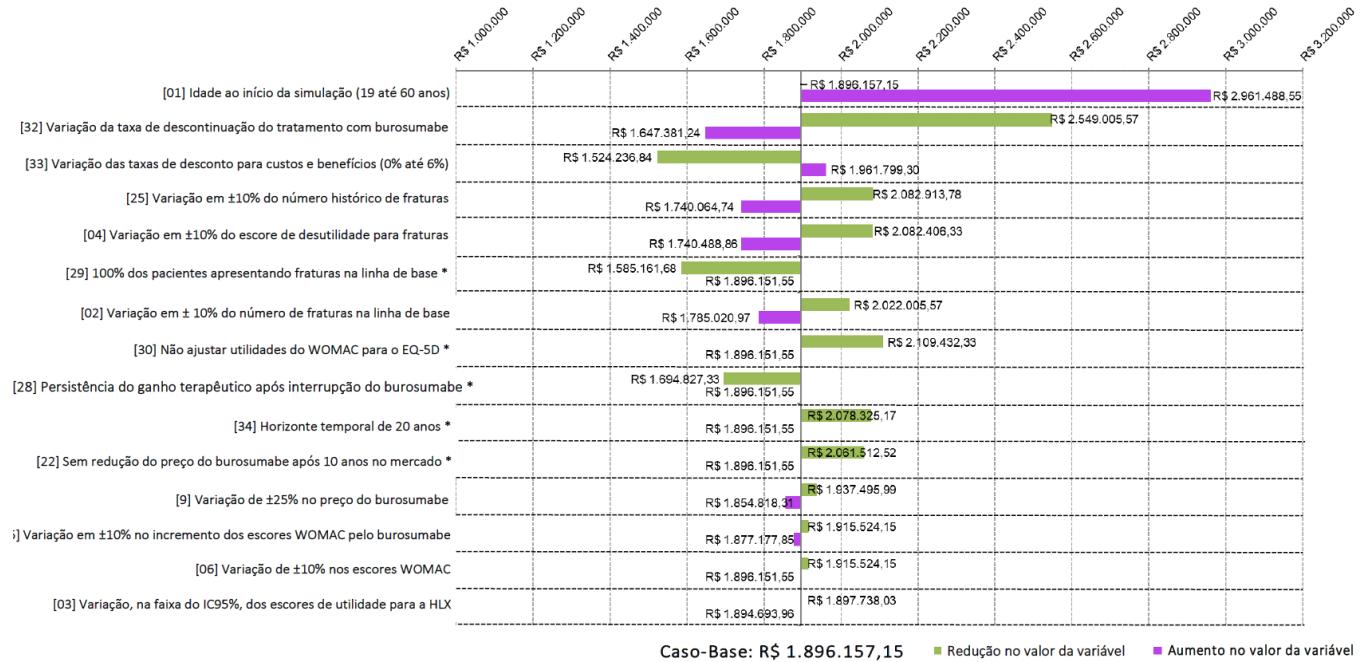


Figura 3. Principais resultados da análise de sensibilidade determinística - Diagrama de tornado.

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 122.

A simulação empregada na análise probabilística demonstrou consistência do modelo com a concentração dos valores no mesmo quadrante do plano de custo-efetividade (Figura 4). Conforme verificado na curva de aceitabilidade (Figura 5), com o uso de burosumabe não há probabilidade de a RCUI estar dentro do limiar de custo-efetividade de três vezes o PIB per capita para doenças raras (R\$ 161.019,71 para o ano de 2023), conforme apresentado pelo demandante.

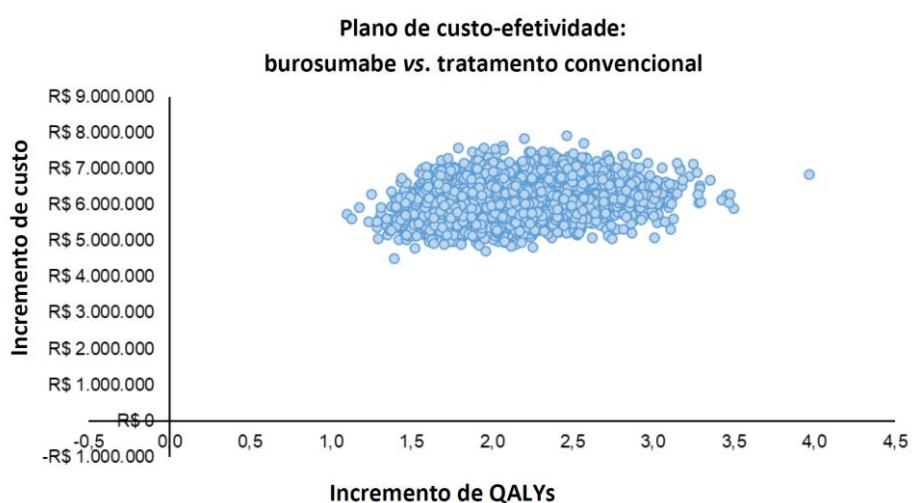


Figura 4. Gráfico de dispersão para a Análise de Sensibilidade Probabilística (5.000 iterações)

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 124.

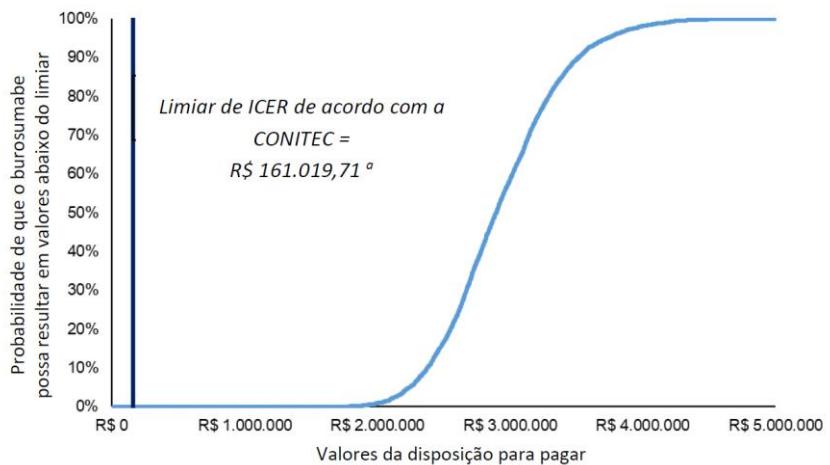


Figura 5. Curva de Aceitabilidade para o RCUI de burosumabbe vs. terapia convencional  
Fonte: Dossiê do demandante, pág. 125.

### 7.1.7 Limitações

O modelo de cuidados com os pacientes de HLX que serviu como referência para essa submissão foi construído com a partir de informações de ensaios clínicos controlados por placebo, com número pequeno de pacientes ( $n=134$ ) e duração máxima de 48 semanas. Essas características conferem incertezas ao modelo, que propõe a comparação à terapia convencional, a extração dos dados para o horizonte *lifetime* e a generalização para a realidade brasileira dos dados populacionais do ensaio CL303<sup>42</sup>.

Quanto aos aspectos econômicos do modelo, a inexistência de uma base de dados adequada para caracterizar os aspectos epidemiológicos e assistenciais de doenças raras (ou ultrarraras, como a HLX) prejudicam a estimativa de custo médio por paciente, devido à variabilidade das necessidades de cuidados em saúde.

### 7.1.8 Análise crítica da avaliação econômica

Considerando a avaliação econômica apresentada pelo demandante e as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica<sup>67</sup>, do Ministério da Saúde, o NATS destaca os seguintes aspectos desta submissão.

## Estrutura do modelo

- O modelo apresentado na presente submissão tem estrutura semelhante ao analisado no Relatório de Recomendação nº 594, de fevereiro de 2021<sup>34</sup>. Trata-se de uma adaptação (sem tradução) do modelo adotado pelo demandante para submissão no Reino Unido, com adaptações à realidade brasileira. Essas modificações visaram refletir o cenário do SUS e atender apontamentos os constantes da submissão anterior.
- O emprego do modelo de Markov pode ser considerado adequado para simular a evolução natural da HLX, embora existam outras complicações além de fraturas ósseas que poderiam ser utilizadas como modificadores dos estados de saúde.
- O comparador selecionado (terapia convencional com sais de fósforo e calcitriol por via oral) é adequado, contudo as principais fontes de dados adotados pelo demandante são provenientes de ensaios clínicos controlados por placebo.

## Utilização de recursos em saúde e outros dados econômicos

- Em relação à submissão anterior, o demandante adotou abordagem mais robusta para estimar a frequência e custos dos procedimentos odontológicos e cirúrgicos.
- Para o tratamento odontológico foram utilizados dados de microcusteio de procedimentos endodônticos. O valor estimado de R\$ 154,34 por tratamento endodôntico é superior ao procedimento endodôntico de maior valor na tabela SIGTAP (03.07.02.005-3 - TRATAMENTO ENDODÔNTICO DE DENTE PERMANENTE COM TRÊS OU MAIS RAÍZES – R\$ 6,95). O procedimento 02.04.01.018-7 - RADIOGRAFIA PERI-APICAL INTERPROXIMAL (BITE-WING) adotado no modelo está revogado desde 08/2020.
- O demandante apresenta na página 106 do dossiê a “Tabela 40: Estimativa de gastos para os tratamentos com burosumabe, estratificados por peso corporal”. Nessa tabela foi atribuída dose superior ao preconizado em bula (1mg/kg até dose máxima de 90mg), contudo para o cálculo de custo-efetividade esse limite foi respeitado.
- O preço proposto pelo demandante R\$ 1.255,38 por mg de burosumabe, independente da apresentação (frascos com 10mg, 20mg ou 30mg), corresponde a um desconto de 8,1% no PMVG sem impostos. Cumple ressaltar que medicamento não está isento da incidência PIS e ICMS. O demandante não explicita o

percentual de desconto aplicado, contudo ao considerar o PMVG 18%, o preço proposto corresponde ao desconto de 34,5%.

- O demandante calculou o custo de R\$ 0,37 para aquisição de seringa e agulhas para cada administração do medicamento e considerou que o custo do trabalho de enfermagem não implica em valores adicionais para o SUS, uma vez que os serviços de enfermagem não são reembolsados. Embora exerça pouco impacto no resultado da ACE, o NATS considera mais adequado incluir o procedimento 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA, que reembolsa R\$ 0,63 por aplicação.
- Os preços médios para aquisição de medicamentos, tanto para suporte analgésico (paracetamol e tramadol) quanto do tratamento no grupo comparador (calcitriol), foram atualizados em busca no Banco de Preços em Saúde. O NATS verificou os seguintes: calcitriol cápsula 0,25 mcg R\$ 0,94; tramadol comprimido 50 mg R\$ 0,20; paracetamol comprimido 750 mg R\$ 0,14.
- Para o cálculo do custo de dispositivos de apoio à mobilidade, o valor de reembolso pelo procedimento 07.01.01.002-9 - CADEIRA DE RODAS ADULTO / INFANTIL (TIPO PADRÃO) foi atualizado de R\$ 571,90 para R\$ 890,60.
- Quanto ao monitoramento, observou-se que a frequência estimada de utilização de serviços de saúde para realização de exames laboratoriais (trimestral) é incongruente com a frequência de consultas médicas especializadas (semestral).

### Desfechos clínicos e utilidade

- Além das limitações apresentadas na seção 7.1.7 desse relatório, o modelo é baseado na ocorrência de fraturas, que é um desfecho exploratório examinado *post hoc* no estudo CL303<sup>42</sup>.
- O percentual de fraturas e peso no *baseline* foram adequados, contudo foram obtidos a partir de um número muito pequeno de participantes no estudo de Vaisbich e cols. (2024)<sup>52</sup> na população brasileira (n=19).
- A ACE assumiu que as probabilidades de transição entre os estados de saúde decorrentes de fraturas são de 1,6% para burosumabe e 3,2% para placebo (OR 2,1: IC95% 0,2 a 23,7). Contudo, revisitando os mesmos dados do ensaio CL303<sup>42</sup> e ao considerar as novas fraturas e pseudofraturas, verificou-se que a probabilidade desses eventos é semelhante entre os grupos burosumabe e placebo (9,1% e 9,4%, respectivamente). A probabilidade semestral de cura das fraturas e pseudofraturas foi de 37,3% e 8,0% (OR 9,1 IC95% 3,6 a 22,7).

Considerando os dados do período de extensão até 48 semanas do estudo<sup>43</sup>, o NATS calculou probabilidade de cura com burosumabe é de 28,4% a cada semestre.

- É coerente considerar a hipótese de que exista risco adicional de óbito decorrente de fraturas após os 50 anos. Todavia as probabilidades de óbito adotadas no modelo se referem a um estudo observacional britânico publicado por Klop e cols. (2017)<sup>57</sup> e podem não refletir a realidade da população brasileira. Adicionalmente, não houve relato de mortes durante o estudo CL303<sup>42</sup>, de forma que não é possível concluir se as reduções de fraturas impactariam na redução de mortalidade nos pacientes com HLX.
- As estimativas de utilidade para os grupos de tratamento são variáveis chave do modelo. Elas foram mapeadas a partir de dados WOMAC<sup>53</sup> no estudo CL303 e na sua extensão aberta<sup>43</sup>.
- O escore geral de utilidade em pacientes com HLX foi de 0,648, determinado a partir de dados de pacientes britânicos apresentados por Forestier-Zhang e cols. (2016)<sup>58</sup>. Os valores de desutilidade foram estimados considerando a prevalência dos diferentes tipos de fraturas e conforme o estudo de Kanis e cols. (2004)<sup>59</sup>, foi determinada redução 0,108 no escore utilidade para cada evento de fratura.
- O modelo publicado por Kanis e cols. (2004)<sup>59</sup> prevê também um decréscimo permanente de utilidade a cada ciclo após um evento de fratura, contudo não ficou claro o motivo do demandante não o adotar.
- O demandante considerou que os pacientes tratados com burosumabe teriam ganhos de utilidade contínuos de 0,044 a cada ciclo com base nos benefícios medidos pelo WOMAC<sup>53</sup>, contudo esses valores são baseados em estudo com duração de 48 semanas. O NATS considera improvável a melhoria contínua da qualidade de vida no horizonte *lifetime* e presume que a melhora clínica estabilize a qualidade de vida após alguns anos de tratamento.
- Foram utilizados dados do estudo clínico CL303 determinar a proporção de 4,1% de pacientes que descontinuaram o tratamento com burosumabe. O NATS considera que a extrapolação desse valor obtido no período de extensão do ensaio clínico (48 semanas)<sup>43</sup> para o horizonte *lifetime* não é adequada, visto que eventos adversos ou inefetividade terapêutica que demandem mudança na linha de tratamento apresentam-se predominantemente nos primeiros ciclos.

## Resultado e análise de sensibilidade

O NATS revisou o modelo enviado pelo demandante, e conduziu uma nova análise de custo-efetividade comparando o burosumabe a placebo, por entender que as evidências de efetividade clínica adotadas pelo demandante para a terapia convencional referiam-se a estudos em que não foram utilizados sais de fósforo e calcitriol. A RCUI 52

calculada pelo grupo avaliador de R\$ R\$ 2.268.294,70 por QALY. As variáveis mais relevantes nessa recondução do modelo foram as limitações até 5 anos no tempo na taxa descontinuação e ganho de utilidade, além da alteração na probabilidade de cura entre os grupos. Os critérios empregados nessa nova análise estão listados a seguir:

- a) Foram desconsiderados os preços de aquisição de calcitriol e sais de fosfato;
- b) Considerado valor de R\$ 6,95 para o procedimento de tratamento endodôntico;
- c) Considerado valor de R\$ 0,63 para cada administração do medicamento;
- d) Atualização nos valores de medicamentos de suporte analgésico para R\$ 0,20 por comprimido de tramadol 50 mg R\$ 0,14 por comprimido de paracetamol 750 mg;
- e) Alteração no valor de R\$ 890,60 para procedimento cadeira de rodas, alterando o cálculo do valor médio de dispositivos de apoio à mobilidade;
- f) Alteração da probabilidade de fraturas para 9,1% por ciclo no grupo burosumabe e 9,4% por ciclo no grupo que recebeu placebo;
- g) Alteração na probabilidade de cura das fraturas para 28,4% por ciclo no grupo burosumabe e 8,0% por ciclo no grupo placebo;
- h) A descontinuação do tratamento com burosumabe ocorre até o 5º ano de tratamento;
- i) Não foi atribuído risco adicional de mortalidade decorrente de fraturas;
- j) O ganho de utilidade com burosumabe foi limitado a 5 anos após início da terapia.

## 7.2 Avaliação do impacto orçamentário

### 7.2.1 População elegível

A população elegível para o cenário-base foi definida a partir do método epidemiológico, considerando:

- O número de habitantes extraído das publicações do Censo 2022 do IBGE, que apresentou tais dados divididos por faixas etárias. A partir dessas informações, estimou-se a quantidade de habitantes entre 18 e 59 anos. Foi aplicada a taxa de crescimento populacional de 0,52%, também divulgada pelo IBGE, calculando que haverá 123.486.744 habitantes entre 18 e 59 anos no ano de 2025.
- Adotou-se a estimativa epidemiológica realizada por Moreira e cols. (2020)<sup>49</sup>, que demonstraram uma prevalência da HLX no Estado do Paraná de 5 casos por milhão de habitantes. Esse valor é próximo ao adotado na incorporação do burosumabe para a população pediátrica pela Conitec em 2021<sup>34</sup>, e no ponto central da estimativa de 1 a 9 casos por milhão, referido pelo Orphanet<sup>17</sup>.

- O demandante estabeleceu a premissa de que a cobertura no SUS é de 75% da população, uma vez que os 25% estarão atendidos pelo sistema de saúde suplementar, segundo o painel “Dados e Indicadores do Setor: Beneficiários de planos privados de saúde”<sup>68</sup>.

## 7.2.2 Uso de recursos, custos e *market share*

Para essa simulação envolvendo os pacientes adultos, o demandante estabeleceu que o *market share* poderá iniciar com um percentual de 30%, refletindo a população com HLX que vive em regiões com melhor acesso ao SUS. Sequencialmente haverá uma progressão não muito acelerada (aumentos nominais de 10% a cada ano), até atingir 70% no 5º ano (Tabela 11), sendo improvável que 100% dos adultos brasileiros com HLX venham a utilizar o burosumabe até o prazo de 5 anos.

Tabela 11. Estimativa de *market share* e número de pacientes em uso de burosumabe após incorporação

Ano	2025	2026	2027	2028	2029
<b>Market share</b>	30%	40%	50%	60%	70%
<b>Número de pacientes</b>	185	248	312	376	441

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 127.

Considerando os mesmos pressupostos adotados na avaliação de custo-utilidade, tais como posologia recomendada, peso médio dos adultos portadores de HLX e preço proposto por miligrama, independente da apresentação, o NATS estimou que o custo anual para atendimento de um paciente adulto é de R\$ 979.196,40 apenas com a aquisição de burosumabe (Tabela 12).

Tabela 12. Custo individual anual da aquisição de burosumabe para atender um paciente adulto.

Tratamento	Custo individual anual (R\$)				
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Dose recomendada	1mg/kg				
Frequência de uso	a cada 4 semanas				
Peso médio de adultos com HLX	58,9kg				
Dose individual	600mg	979.196,40	979.196,40	979.196,40	979.196,40
Administrações anuais	13 infusões				
Preço do burosumabe	R\$ 1.255,38 / mg				

### 7.2.3 Análise de sensibilidade

Foi apresentado um cenário alternativo, adotando o mesmo *market share* do cenário base, mas aplicando um redutor de 50% sobre o número de pacientes elegíveis ao tratamento, denominado pelo demandante “Fator de Acesso”, sob as seguintes justificativas:

- Existência de barreiras estruturais no SUS que dificultam o acesso ao diagnóstico adequado de doenças raras e ultrarraras;
- A possibilidade de o paciente resistir em adotar um novo tratamento para uma doença com que convive há muito tempo;
- Obstáculos logísticos, como deslocamentos a centros especializados para aplicação de burosumabe.

### 7.2.4 Resultados

O impacto orçamentário incremental da incorporação do burosumabe no tratamento de pacientes adultos com HLX, sob as premissas adotadas pelo demandante no cenário-base, seria de R\$ 20.847.372,37 para atendimento de 185 pacientes no primeiro ano após a incorporação. O valor acumulado em 5 anos seria de R\$ 293.270.847,40 alcançando 441 pacientes atendidos (Tabela 11). No cenário alternativo é aplicado o redutor de 50%, denominado pelo demandante “Fator de Acesso”, calculando-se 93 usuários de burosumabe com impacto orçamentário de R\$ 10.423.686,19 no primeiro ano após a incorporação. O impacto orçamentário consolidado em 5 anos seria de R\$ 146.635.423,70 para estender o tratamento até 221 pacientes (Tabela 12).

Tabela 13. Análise de impacto orçamentário – cenário-base com aplicação de *market share*

	Ano				
	2025	2026	2027	2028	2029
	<i>Market share</i>				
Número de pacientes	30%	40%	50%	60%	70%
Burosumabe	185	248	312	376	441
Fosfato e vitamina D - remanescente	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 - evitado	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
Impacto orçamentário anual	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 – valor total em 5 anos					R\$ 293.270.847,40

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 127.

Tabela 14. Análise de impacto orçamentário – cenário-alternativo com aplicação de *market share*

	Ano				
	2025	2026	2027	2028	2029
	<i>Market share</i>				
	30%	40%	50%	60%	70%
<b>Número de pacientes</b>	93	124	156	188	221
<b>Burosumabe</b>	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
<b>Fosfato e vitamina D - remanescente</b>	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
<b>Fosfato e vitamina D - evitado</b>	R\$ 529.498,83	R\$ 946.226,18	R\$ 1.486.166,49	R\$ 2.151.208,17	R\$ 2.943.259,11
<b>Impacto orçamentário anual</b>	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
	<b>Impacto orçamentário – valor total em 5 anos</b>				<b>R\$ 146.635.423,70</b>

Fonte: Dossiê do demandante, pág. 128.

O demandante entende que a premissa assumida no cenário-base não é realística, pois estima o número de pacientes com base em dados epidemiológicos. Deve ser considerado que no mundo real, o número de pacientes que será identificado e tratado provavelmente será menor do que as estimativas baseadas na prevalência da HLX.

O demandante ainda argumenta no dossiê que o cenário do previsto em 2020 na incorporação de burosumabe para o tratamento de HLX para crianças e adolescentes não se concretizou, demonstrando que os dados apresentados à época estão subestimados. Todavia, no presente relatório o demandante informa que a base de dados da Ultragenyx conta com aproximadamente 200 pacientes tratados, próximo aos 221 pacientes pediátricos previstos no cenário-base.

A partir do número de pacientes na base de dados da Ultragenyx é possível verificar que a prevalência de 4,5 pacientes por milhão de habitantes adotada no Relatório de Recomendação nº 594/2021<sup>34</sup> se mostrou válida, de forma que prevalência de 5 portadores de HLX por milhão de habitantes estimada por Moreira e cols. (2020)<sup>24</sup> é adequada para a população brasileira.

## 7.2.5 Análise crítica do impacto orçamentário

As principais incertezas relacionadas à análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante consistem nas taxas de difusão e acesso da população ao medicamento após incorporação. O próprio demandante, a partir de seus dados de comercialização, afirma estar distribuindo o medicamento para aproximadamente 200 pacientes pediátricos. Esses valores são condizentes com os dados de consumo aferidos na Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde

(Sabeis), que utiliza dados extraídos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS. A busca no Sabeis demonstrou que o burosumabe começou a ser disponibilizado entre os meses de março de 2023 e maio de 2023, e verificou que o número de usuários teve aumentos mensais progressivos, alcançando 136 pacientes no mês de novembro de 2023 e 189 usuários em abril de 2024.

Os dados do Sabeis demonstram uma difusão da tecnologia já no primeiro ano de 85,9% dos 220 pacientes pediátricos previstos no Relatório de Recomendação nº 594 de 2021. Nesse contexto, o NATS considera subestimada a oferta do medicamento a 30% dos pacientes no primeiro ano até 70% em cinco anos estimada pelo demandante. Fazendo uma extração da proporção de acesso pela população pediátrica, o NATS considera viável alcançar o *market share* de 90% após 3 anos da incorporação para a população adulta.

O NATS revisou o modelo enviado pelo demandante, e conduziu uma nova análise impacto orçamentário. Nesse modelo foram considerados os novos valores de anos de vida ganho e custo do tratamento por paciente considerando os pressupostos na recondução da análise de custo-efetividade. Além disso, foi considerada uma participação de mercado conservadora de 50% no primeiro ano, 70% no segundo ano e 90% do terceiro ao quinto ano. Nesse contexto, foi calculado o impacto orçamentário incremental de R\$81.844.285,09 no primeiro ano da incorporação e R\$1.044.504.930,99 acumulados em 5 anos. Para um cenário alternativo em que fossem descontados 25% dos pacientes assistidos pela saúde suplementar, esses valores seriam de R\$61.383.213,82 para atendimento de 232 pacientes no primeiro ano e após 5 anos, alcançando 426 pacientes atendidos com valor acumulado de R\$783.378.698,24.

Tabela 15. Análise de impacto orçamentário – cenário com *market share* proposto pelo NATS

	Ano				
	2025	2026	2027	2028	2029
	<i>Market share</i>				
	50%	70%	90%	90%	90%
<b>Número de pacientes</b>	309	434	561	564	567
<b>Burosumabe</b>	R\$81.844.285,09	R\$161.248.955,74	R\$267.940.479,08	R\$269.333.769,57	R\$270.734.305,17
<b>Fosfato e vitamina D - remanescente</b>	R\$666.256,40	R\$562.565,59	R\$242.353,25	R\$243.613,49	R\$244.880,28
<b>Fosfato e vitamina D - evitado</b>	R\$666.256,40	R\$1.312.653,03	R\$2.181.179,29	R\$2.192.521,42	R\$2.203.922,53
<b>Impacto orçamentário anual</b>	R\$81.844.285,09	R\$160.498.868,29	R\$266.001.653,05	R\$267.384.861,64	R\$268.775.262,92
<b>Impacto orçamentário – valor total em 5 anos</b>					<b>R\$1.044.504.930,99</b>

## 8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos. A busca foi realizada em setembro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E83.3 (distúrbios do metabolismo do fósforo), fases de estudo 2, 3, 4<sup>69</sup>
- (2) ClinicalTrials: X-Linked Hypophosphatemia | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64), Older adult (65+) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies<sup>70</sup>
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (X linked dominant hypophosphatemic rickets) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))<sup>71</sup>

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente de Raquitismo e Osteomalácia (Portaria Conjunta nº 02, de 11 de janeiro de 2022).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foram detectadas tecnologias potenciais para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos.

## 9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi conduzida busca nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), utilizando como termo para a busca “burosomab”. Os resultados obtidos para cada agência são apresentados a seguir.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do Canadá, recomendou no ano de 2020<sup>72</sup> a incorporação de burosomabe para a população pediátrica com HLX condicionada ao paciente apresentar hipofosfatemia

com função renal normal, evidências radiológicas de raquitismo e alteração genética do endopeptidase reguladora de fosfato. Na ocasião, não foi realizada incorporação para a população adulta, em decorrência das incertezas quanto aos dados clínicos e a RCUI estimada em \$3,7 milhões/QALY. Em 2024 ocorreu uma nova submissão para expandir o tratamento aos adultos, todavia até a data de elaboração do presente relatório, o processo de avaliação não foi concluído pela agência.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra e País de Gales, recomendou a incorporação do burosumabe<sup>73</sup>, dentro dos termos de sua autorização de introdução no mercado, como uma opção para o tratamento da HLX em adultos, desde que a empresa forneça o medicamento conforme o acordo comercial. O tratamento usual para HLX em adultos consiste em fosfato oral e vitamina D ativa, enquanto o burosumabe já é utilizado no NHS para tratar menores de 18 anos. Evidências de ensaios clínicos mostram que o burosumabe é mais eficaz que o placebo em aumentar os níveis de fosfato no sangue e pode reduzir a dor, a fadiga e melhorar o funcionamento físico a curto prazo, embora essas melhorias sejam incertas. Apesar das incertezas no modelo econômico, as estimativas de custo-efetividade do burosumabe estão dentro da faixa considerada aceitável pelo NHS, justificando sua recomendação.

*Haute Autorité de Santé* (HAS), da França: O pedido de autorização de acesso antecipado é renovado<sup>74</sup> para a especialidade CRYSVITA (burosumabe) na indicação "Tratamento da hipofosfatemia relacionada ao FGF23 em pacientes pediátricos com idade igual ou superior a um ano e em adultos com osteomalácia onco-gênica associada a tumores mesenquimais fosfatúricos que não requerem excisão curativa ou não podem ser localizados".

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, está revisando a indicação do burosumabe para o tratamento da HLX em adultos<sup>14</sup>. Um estudo de fase III mostrou que o burosumabe aumentou significativamente a proporção de pacientes com níveis séricos de fosfato dentro da faixa normal em comparação ao placebo após 24 semanas de tratamento. No entanto, há incerteza sobre os dados de qualidade de vida e a eficácia e segurança do burosumabe a longo prazo, especialmente considerando seu uso potencialmente vitalício. A falta de dados comparativos com a terapia convencional deixa dúvidas sobre a eficácia relativa do burosumabe, e seu custo elevado em relação aos benefícios à saúde é uma preocupação, agravada por incertezas nos dados clínicos e de qualidade de vida disponíveis.

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) analisando uma resubmissão, aprovou a incorporação do burosumabe no *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) da Austrália em 2022<sup>75</sup>. Na nova avaliação em 2022, o PBAC considerou que havia necessidade clínica e forte apoio dos consumidores para a inclusão de tratamentos para HLX, o RCEI 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.

Não foram encontrados registros nas agências Swedish Council on Health Technology Assessment, da Suécia; e Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), da Nova Zelândia.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências avaliadas demonstraram eficácia do burosumabe frente ao grupo controle (placebo) e em estudos de braço único, demonstrando ser uma terapia eficaz no tratamento de HLX, promovendo melhorias nos níveis de fósforo sérico, reabsorção renal de fósforo e redução da atividade óssea anormal, com redução na gravidade do raquitismo. O perfil de segurança pode ser considerado adequado, uma vez que o burosumabe não aumentou significativamente o risco de eventos adversos gerais ou graves em comparação com o controle, entretanto é importante citar a presença de reações no local da administração e artralgia.

Em relação à análise econômica, o demandante propôs uma análise de custo-utilidade do burosumabe, comparado a tratamento convencional com sais de fosfato e calcitriol. A abordagem apresentada empregou modelo de Markov para avaliar, em ciclos semestrais, a ocorrência de fraturas ósseas, considerando um horizonte temporal de toda a vida. O resultado da análise conduzida pelo demandante apresentou uma razão de custo-utilidade (RCUI) aproximada de R\$ R\$ 1,9 milhão/QALY e o ganho de 3,26 QALYs, sendo a díade ao início da simulação o parâmetro de maior impacto na análise de sensibilidade. Em decorrência dos dados de efetividade de calcitriol e fosfato apresentados pelo demandante se referirem a grupos controlados por placebo, o NATS reconduziu a avaliação e verificou RCUI aproximada de R\$ 2,3 milhões/QALY na comparação de burosumabe a placebo. O demandante considerou um aumento progressivo no *market share* após a incorporação, partindo de 30% ( $n = 185$ ) no primeiro ano e atingindo 70% no quinto ano ( $n = 441$ ). O impacto orçamentário estimado para incorporação do burosumabe foi de R\$ 20,8 milhões no primeiro ano e no período de 5 anos (2025-2029) foi de R\$ 293,3 milhões. Ao considerar o cenário alternativo, em que os pacientes enfrentem dificuldades estruturais e logísticas para acesso ao tratamento, foi aplicado uma redução de 50% na demanda, sendo calculado um impacto de R\$ 146,6 milhões em 5 anos. O grupo elaborador desta análise crítica avaliou como subestimado o *market share* adotado no modelo, e ao considerar uma participação de mercado até 90% calculou um impacto orçamentário acumulado em 5 anos de aproximadamente R\$ 1,0 bilhão. O NATS propôs ainda um cenário alternativo desconsiderando os pacientes com cobertura da saúde suplementar e verificou impacto acumulado de R\$ 783,4 milhões em 5 anos.

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 58/2024 esteve aberta durante o período de 16 a 26 de agosto do mesmo ano e recebeu 56 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A representante titular, de 65 anos, iniciou o uso do burosumabe em 8 de junho de 2021, aos 60 anos. O acesso ao medicamento ocorre por meio de solicitação via judicial intermediada pelo Instituto Amor e Carinho (IAC).

A participante recebeu o diagnóstico da doença tardiamente aos 59 anos. No entanto, apresenta sintomas desde o seu primeiro ano de vida. Na época, a doença se manifestava com a má formação óssea de modo que as suas pernas eram arqueadas e, por isso, realizou várias cirurgias até os 16 anos. Aos 15 anos já não possuía nenhum dente permanente. Com o passar do tempo, passou a sentir fadiga e dor crônica diariamente. Desse modo, avalia que conseguiu estudar e trabalhar com muita dificuldade.

Em sua família, tem um sobrinho e uma irmã com raquitismo e acredita que duas irmãs faleceram ainda jovens em decorrência da doença. Há um ano, a irmã caminhava com o auxílio de duas bengalas, não conseguia ir ao trabalho e não dormia. Mas após o uso do burosumabe está bem e recuperou suas atividades. O sobrinho, que estava com depressão, também recuperou a qualidade de vida após o uso do medicamento.

Citou que não sabia o que era qualidade de vida antes de recorrer ao burosumabe. Anteriormente, além do tratamento convencional do raquitismo, ingeria vários comprimidos de diclofenaco sódico para conseguir trabalhar e suportar as dores. Atualmente, com o uso do medicamento (60 mg/mL por mês), considera que está feliz, mais produtiva e sem dores, assim como recuperou a autoestima. Ademais, relatou que já passou nove meses sem o medicamento. Nesse período, sentiu que todos os sintomas reapareceram e os níveis de fósforo no sangue caíram muito.

O vídeo da 136ª Reunião Ordinária Conitec dia 04/12/2024 - Comitê de Medicamentos – Tarde pode ser acessado pelo seguinte endereço: <https://youtu.be/xkB7JxTsBPs?si=rEmomMX-ik3Enyz3>

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de dezembro de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com

recomendação preliminar desfavorável à incorporação do burosumabe para tratamento de pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X no SUS. Para essa recomendação, o Comitê reconheceu o caráter ultrarraro e o impacto da doença na qualidade de vida do paciente adulto, no entanto, foram observadas incertezas importantes em relação às evidências clínicas, principalmente quanto a eficácia da tecnologia, além de limitações metodológicas que podem ter subestimado o custo-utilidade e o impacto orçamentário incremental.

## 13. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 04/2025 ficou vigente no período entre 16/01/2025 e 04/02/2025, quando foram recebidas 344 contribuições. As principais características do perfil dos participantes estão descritas a seguir:

- Média de idade: 42 anos.
- Autodeclaração de cor e etnia: 65% (n=224) se declararam como brancos, 27% (n=93) pardos, 5% (n=18) pretos, e 2% (n=8) como amarelos.
- Sexo: 60% (n=205) como mulheres cisgênero e 40% (n=136) homens cisgênero.
- Foram recebidas 142 (41,3%) contribuições de familiar, amigo ou cuidador de paciente, 112 (32,5%) de profissionais de saúde, 38 (11%) de pacientes, 37 (10,8%) de interessado no tema, 11 (3,2%) de organização da Sociedade Civil, 3 (0,87%) de empresas e 1 (0,29%) da empresa fabricante da tecnologia.
- 62% (n=214) souberam da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho, 18% (n=61) através das redes sociais, 11% (n=37) entidade de classe, e 9% (n=32) por outros meios (DOU, e-mail, site da Conitec ou outros).
- 97% (n=584) acham que a tecnologia deve ser incorporada no SUS, 1% (n=6) acha que não deve ser incorporada e 2% (n=9) não possui opinião formada.

Os participantes da consulta pública apontaram os seguintes aspectos, como elementos favoráveis à incorporação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos: alto custo, qualidade de vida e eficácia da tecnologia (Quadro 12).

Quadro 12. Elementos favoráveis à incorporação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao  
62

cromossomo X em adultos, segundo as contribuições da CP nº 04/2025.

Categorias	Trechos ilustrativos
Alto custo	<i>"É um medicamento que melhora significadamente a qualidade de vida do XLH, por conta do alto custo se torna inviável adquirir para o uso de forma devida."</i>
Qualidade de vida	<i>"Acho importante pois, minha amiga que utiliza recuperou a qualidade de vida por conta do medicamento, e se incorporado ao SUS irá ajudar muitas pessoas que não tem condição de arcar com o medicamento."</i>
Eficácia da tecnologia	<i>"Burosumabe me proporciona mais energia e disposição para realização das minhas atividades, melhora na consolidação das minhas fraturas que tive no passado, com o tratamento atual, nunca mais tive fraturas. A melhora no meu quadro de saúde foi muito boa, e o meu fósforo fica dentro da faixa recomendada, tive retardo da progressão. Sinto menos fadiga quando estou tomando, menos rigidez articular e melhora na dor crônica, e nunca mais tive abscessos dentários"</i>

Fonte: CP nº 04/2025, Conitec.

Em relação à experiência com o burosumabe, 158 (46%) participantes mencionaram que já tiveram alguma experiência com a tecnologia em avaliação, sendo que a maioria (n=71) como cuidador/responsável, seguido de 69 como profissional de saúde e 18 como paciente. Entre os resultados positivos e facilidades relacionados ao uso do burosumabe foram mencionadas melhora na qualidade de vida, redução de fraturas e dores ósseas e melhora de fosfatemia. A respeito dos resultados negativos e dificuldades foram mencionados o acesso (alto custo, ausência na rede pública e indisponibilidades temporárias), reações no local de aplicação (dor, vermelhidão) (Quadro 13).

Quadro 13. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 04/2025 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à experiência com a tecnologia em avaliação.

Categorias	Trechos ilustrativos
Resultados positivos e facilidades	Melhora na qualidade de vida <i>"Com o Burosumab passei a ter qualidade de vida, melhoraram as dores musculares, consegui me locomover sem sentir dor, a perda óssea melhorou, não tenho mais perda dentária e a perda de audição estacionou, a concentração de fósforo sanguíneo normalizou e cessou a perda de fósforo urinário."</i>
	Redução de fraturas e dores ósseas <i>"Fortalecimento dos ossos e musculatura e consolidação das fraturas."</i>
	Melhora de fosfatemia <i>"Melhora nas taxas de fósforo no sangue, Auxílio da reabsorção de fosfato pelos rins, e, por meio da produção de vitamina D, cão intestinal de cálcio e fosfato, reduzindo os danos causados pelo raquitismo hipofosfatemico."</i>
Resultados negativos e dificuldades	Acesso <i>"A dificuldade maior foi o acesso à medicação, pois precisou entrar na justiça para ter direito ao uso."</i>
	Reações no local da aplicação <i>"Poucos eventos adversos relacionados à aplicação do medicamento que é aplicado via subcutânea."</i>

Fonte: CP nº 04/2025, Conitec.

No que tange à experiência com outras tecnologias, 132 (38%) participantes apresentaram experiência com

outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, sendo 52 como profissionais de saúde, 51 como cuidadores ou responsáveis e 29 como paciente. Foram mencionados calcitriol, sais de cálcio, sais de fósforo, vitamina D, além de cirurgias, fisioterapia e órteses. Em relação aos resultados positivos, foram citados melhora de níveis de cálcio e fósforo, controle ou melhora discreta da doença. Em relação aos resultados negativos, foram dificuldade posológica (quantidade diária de medicamentos), eventos adversos (gastrointestinais, nefrocalcinoze), perda de efetividade (Quadro 14).

Quadro 14. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 04/2025 sobre resultados positivos e negativos relacionados à experiência com outras tecnologias.

Categorias		Trechos ilustrativos
<b>Resultados positivos e facilidades</b>	Melhora de níveis de cálcio e fósforo	<i>"Leve melhora no nível sérico de fósforo."</i>
	Controle ou melhora discreta da doença	<i>"Melhora muito discreta da força e dor muscular. Sem melhora da dor óssea. Sem melhora da qualidade de vida."</i>
<b>Resultados negativos e dificuldades</b>	Dificuldade posológica	<i>"e tomado conforme orientação médica, ele funciona, mas quase impossível manter a posologia."</i> <i>"Medicamentos em alta dosagem. Chega a tomar 50 comprimidos por dia. Causa diarreia. Não elimina as dores."</i>
	Eventos adversos	<i>"Diarréia, náuseas, agitação, insônia, atraso no crescimento, arqueamento de membros inferiores."</i> <i>"possibilidade de eventos adversos à longo prazo, como hipercalcemia, hipercalciúria, nefrolítase, nefrocalcinoze e hiperparatireoidismo."</i>
	Perda de efetividade	<i>"Parou de fazer efeito."</i> <i>"Não corrige as concentrações séricas e urinárias de fosfato., Evolução das deformidades esqueléticas, necessidades de intervenções cirúrgicas ortopédicas para correção das deformidades."</i>

Fonte: CP nº 04/2025, Conitec.

Algumas contribuições recebidas estavam relacionadas a aspectos técnicos-científicos, em especial aquelas realizadas nos campos de “evidências clínicas” e “estudos econômicos”. Entre os principais pontos discutidos por essas contribuições, estão os seguintes:

- Reforço dos estudos Vaisbich et al. 2024, Kamenicky et al. 2023, descritas no dossiê do demandante;
- Indicação de recomendação internacional por outras agências de ATS;
- Reforço da incorporação evidenciando o alto custo da medicação;
- Minimização de custo para o sistema de saúde a longo prazo.

As demais contribuições foram realizadas no formato de anexo (68 anexos foram recebidos), sendo que a maioria eram evidências científicas, especialmente o estudo de vida real que traz dados sobre adultos brasileiros com hipofosfatemia. Além de relato de pacientes, opiniões de profissionais de saúde, posicionamento do departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, da Coordenação de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, da Coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais e da empresa fabricante da tecnologia avaliada.

O departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia sugere que se reavalie a possibilidade de incorporação de burosumabe para pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao X (HLX) sintomáticos que atendam aos critérios de doença em atividade.

A coordenação de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo posiciona-se favoravelmente à incorporação da tecnologia e propõe o modelo de compra do “compartilhamento de risco” pelo Ministério da Saúde, com a organização do registro de doença para XLH e habilitação dos serviços de atenção especializados em doenças do metabolismo ósseo (...) levando em consideração as demandas judiciais no período de 2020 a 2024, teve um custo total de R\$ 4.593.123,00 com o consumo da tecnologia. Atualmente, a SES/SP possui 4 demandas judiciais ativas, resultando em um custo mensal estimado de R\$ 189.515,46.

A única contribuição favorável à não incorporação da tecnologia foi o anexo da coordenação de Farmácia e Terapêutica da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais, que considerou a limitação na disponibilidade de estudos, o risco de viés e a ausência de dados de longo prazo essenciais para avaliar os benefícios clínicos do medicamento em uma doença cujo principal impacto é a deformidade óssea e suas consequências (como dor e problemas de mobilidade). A contribuição aponta que há uma grande incerteza sobre os efeitos do burosumabe, tanto em termos de eficácia quanto de segurança para pacientes adultos. Assim, as evidências disponíveis até o momento são insuficientes para fundamentar uma conclusão embasada. Novos estudos com população adulta seriam necessários para fomentar as evidências científicas, bem como uma análise econômica robusta.

O fabricante do burosumabe submeteu uma contribuição em formato de anexo, na qual discorda da recomendação preliminar desfavorável e solicita reconsideração por parte da Conitec. O anexo expõe críticas ao relatório construído apontando discordâncias quanto as evidências incluídas, além de enfatizar a falta de confiança nas evidências devido alto risco de viés. O demandante propõe, então, a restrição da incorporação do burosumabe para pacientes adultos com HLX sintomática que apresentem falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento convencional com fosfato e calcitriol, priorizando subgrupo de pacientes com maior carga da doença e necessidades não atendidas. Com a

mudança da população, a principal evidência da eficácia clínica do tratamento com burosumabe em adultos seria o estudo CL303 (Insogna et al., 2018), além das extensões (Briot et al., 2021; Kamenicky et al., 2023; Weber et al., 2023) e das revisões sistemáticas já incluídas neste relatório.

O anexo também traz uma lista de evidências adicionais, tais como Vaisbich et al., 2024 (estudo de mundo real realizado no Brasil, com 19 pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) que receberam burosumabe); Fratzl-Zelman et al., 2022 (que apresenta desfechos relacionados a composição óssea); Estudo observacional SUNFLOWER (143 pacientes japoneses); Arcidiano et al., 2023 (oito pacientes da Itália); Day et al., 2024 (série de casos reportando os efeitos do burosumabe em três adultos do Reino Unido); Bubbear et al., 2024 (dados apresentados em evento científico de 136 pacientes do Reino Unido); Florenzano et al., 2024 (análise de mundo real de dados apresentados em evento científico); Ward et al., 2024 (avaliação de parâmetros bioquímicos no Programa de Monitoramento da Doença) e Ali et al., 2024 (revisão sistemática não incluída no relatório e que incluiu como evidência apenas Insogna et al. 2018). Também contribuiu incluindo nova análise de risco de viés do estudo Insogna et al, 2018, referindo-se ao baixo risco de viés por meio da ferramenta Rob2 e novo GRADE incluindo desfechos de relevância para o paciente, como rigidez, dor, mobilidade e fadiga.

As considerações do demandante a respeito dos aspectos econômicos incluíram uma nova proposta de preço com desconto de 3% sobre o preço anterior, sendo o novo preço de R\$ 1.217,72 por mg de burosumabe (independente da apresentação e aplicável outras aquisições realizadas pelo Ministério da Saúde), além da proposta de restrição da incorporação do burosumabe para pacientes adultos com HLX sintomática que apresentem falha, intolerância ou contra-indicação ao tratamento convencional com fosfato e calcitriol, priorizando subgrupo de pacientes com maior carga da doença e necessidades não atendidas.

O demandante ratificou algumas das premissas adotadas no modelo econômico, tais como retirada dos custos associados ao uso de fosfato e calcitriol no modelo, imitação da descontinuação do tratamento e atualizar os custos dos medicamentos e procedimentos ao momento da avaliação. Todavia, os seguintes aspectos foram contrapostos à apresentação do relatório preliminar pelo NATS e argumentou que modificações não refletem expectativas clínicas e podem influenciar negativamente os resultados da análise econômica. Em particular:

- Fraturas e pseudofraturas foram consideradas de forma equivalente no modelo, o que não condiz com o impacto clínico diferenciado desses eventos. Importante salientar que o impacto observado do burosumabe sobre fraturas foi bastante superior em relação a pseudofraturas no estudo de Insogna et al. 2018<sup>42</sup>.

- Não há racional clínico que sustente a retirada do benefício com ganho de utilidade após cinco anos de tratamento. Embora a ausência de dados clínicos diretos de longo prazo seja uma limitação, também não há evidências que sugiram uma diminuição do benefício com o uso contínuo do burosumabe.
- A ocorrência de fraturas, apesar de não levar diretamente à mortalidade em muitos casos, está associada a um aumento significativo da morbimortalidade. Esse impacto decorre de fatores como perda da capacidade de locomoção, diminuição funcional, sarcopenia e fragilidade geral, que aumentam o risco de mortalidade por causas como infecções, doenças cardiovasculares e complicações metabólicas.

O demandante não apresentou novo cálculo para razão de custo-utilidade incremental (RCUI). O NATS, considerando o novo valor de R\$ 1.217,72 por mg burosumabe, recalcoulou a RCUI em R\$ 2.200.329,32/QALY.

A nova análise de impacto orçamentário (AIO) contempla as alterações já vistas na análise de custo-efetividade e conta com a nova população-alvo “adultos com HLX sintomática, refratários, intolerantes ou com contraindicação ao tratamento convencional com fosfato e calcitriol”.

O demandante apresentou dados de CDA-AMC<sup>72</sup>, Hawley et al. 2019<sup>22</sup>, Cole et al. 2022<sup>76</sup> e Ariceta et al. 2023<sup>77</sup> estimando que essa nova população elegível corresponda entre 16% e 44% da população de adultos com HLX. Para o novo funil de pacientes (Tabela 16), foi adotado o valor de 31%, correspondendo a mediana das estimativas obtidas na literatura.

Tabela 16. Funil de pacientes conforme nova população proposta

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Adultos com HLX</b>	617	621	624	627	630
<b>Sintomáticos, com falha, intolerância ou contraindicação ao uso do tratamento convencional</b>	191	193	193	194	195
<b>Taxa de uso</b>	30%	40%	50%	60%	70%
<b>Pacientes que iniciarão burosumabe</b>	57	77	97	117	137
<b>Pacientes que descontinuam o tratamento (cumulativo)</b>	--	2	5	9	14
<b>Pacientes em uso do burosumabe</b>	57	75	92	108	123

Fonte: CP nº 04/2025, Conitec.

O demandante considerou que o market share proposto pelo NATS (50% até 90% em cinco anos) não é factível, e com dados internos de consumo na população pediátrica (adoção de 10% até 64% em quatro anos), ratificou o *market share* proposto inicialmente no dossiê de 30% até 70% em cinco anos.

O demandante propôs que o desconto de 3% ofertado para a aquisição do burosumabe, se incorporada à população adulta, não seria restrito a adultos. Aplicando-se a outros contratos, como da incorporação na população pediátrica, estimou-se a economia para o SUS será de R\$ 12.524.715,09 por ano, ou de R\$ 62.623.575,46 em um horizonte de cinco anos (Tabela 17).

Tabela 17. Estimativa do impacto orçamentário apresentado pelo demandante na consulta pública

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Pacientes em tratamento</b>	57	75	92	108	123
<b>Custo com burosumabe</b>	R\$ 54.139.769	R\$ 71.236.538	R\$ 87.383.487	R\$ 102.580.615	R\$ 116.827.923
<b>Economia com tratamento atual</b>	R\$ 12.524.715	R\$ 12.524.715	R\$ 12.524.715	R\$ 12.524.715	R\$ 12.524.715
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 41.615.054	R\$ 58.711.823	R\$ 74.858.772	R\$ 90.055.900	R\$ 104.303.208
<b>Impacto orçamentário final</b>	<b>R\$ 369.554.757 em cinco anos</b>				

Fonte: CP nº 04/2025, Conitec.

A nova proposta de impacto orçamentário resultou em um impacto incremental de R\$ 41,6 milhões no primeiro ano após a incorporação. Este valor atinge R\$ 104,3 milhões no quinto ano, resultando em um impacto incremental, acumulado em 5 anos, de aproximadamente R\$ 369,6 milhões. É importante ressaltar que, neste novo cenário, um número de paciente significativamente superior passa a ser tratado com o medicamento, quando comparado com o cenário inicialmente proposto.

Como cenário alternativo, o NATS recalcular o impacto orçamentário, considerando as mesmas premissas encaminhadas pelo demandante na CP, exceto pelo *market share* de 50% no ano primeiro ano até 90% no quinto ano, assim como o relatório preliminar. Verificou-se o impacto incremental acumulado em cinco anos de aproximadamente R\$ 592,4 milhões, conforme apresentado na Tabela 18.

Tabela 18. Estimativa do impacto orçamentário calculado pelo NATS após retorno de consulta pública

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Pacientes em tratamento</b>	96	129	160	155	149
<b>Custo do burosumabe</b>	R\$ 90.899.937	R\$ 122.804.797	R\$ 152.364.403	R\$ 147.030.430	R\$ 141.883.189
<b>Economia em outros contratos</b>	Desconto 3% no contrato DLOG 11/2025: R\$ 12.524.715 por ano				
<b>Impacto orçamentário final</b>	<b>R\$ 592.359.182 em cinco anos</b>				

## **14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC**

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 136ª Reunião Ordinária, no dia 12 de fevereiro de 2025, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação de burosumabe para o tratamento de pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X. Para essa decisão, os membros do Comitê levaram em consideração as atualizações das análises econômicas e impacto orçamentário, em virtude do novo preço e da nova população-alvo propostos pelo demandante. Reconheceu-se o impacto da doença na qualidade de vida do paciente adulto e os aspectos relacionados à equidade no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, visto que esse medicamento já está incorporado no SUS e disponível para a população pediátrica. Por fim, apesar da redução de preço do medicamento, o burosumabe continuou apresentando uma razão de custo-utilidade incremental, custo individual de tratamento e um impacto orçamentário considerado bastante expressivo para o SUS. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 968/2025.

## **15. DECISÃO**

### **PORTARIA SECTICS/MS Nº 36, DE 27 DE MAIO DE 2025**

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o burosumabe para tratamento de pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X. Ref.: 25000.084820/2024-52.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o burosumabe para tratamento de pacientes adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**FERNANDA DE NEGRI**

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X [Internet]. 2004 [citado 13 de setembro de 2024]. Disponível em: [https://amb.org.br/files/\\_BibliotecaAntiga/raquitismo-hipofosfatemico-ligado-ao-x.pdf](https://amb.org.br/files/_BibliotecaAntiga/raquitismo-hipofosfatemico-ligado-ao-x.pdf)
2. Chan JC. Hypophosphatemic Rickets. <https://emedicine.medscape.com/article/922305-overview>. 2024.
3. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, Rao PC, Cao J, Zimsen SRM, 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 [Internet]. 10 de novembro de 2018 [citado 13 de setembro de 2024];18(11):1191–210. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243584/>
4. Lecoq AL, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. Metabolism [Internet]. 10 de fevereiro de 2020 [citado 13 de setembro de 2024];103S. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31863781/>
5. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evans A, Macica C, Linglart A, Imel EA, et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. J Endocr Soc [Internet]. 2019 [citado 12 de setembro de 2024];3(7):1321–34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31259293/>
6. Alon US, Monzavi R, Lilien M, Rasoulpour M, Geffner ME, Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets--role of secondary hyperparathyroidism. Pediatr Nephrol [Internet]. fevereiro de 2003 [citado 13 de setembro de 2024];18(2):155–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12579406/>
7. Rothenbuhler A, Fadel N, Debza Y, Bacchetta J, Diallo MT, Adamsbaum C, et al. High Incidence of Cranial Synostosis and Chiari I Malformation in Children With X-Linked Hypophosphatemic Rickets (XLHR). J Bone Miner Res [Internet]. 10 de março de 2019 [citado 13 de setembro de 2024];34(3):490–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352126/>
8. NORD The National Association for Rare Diseases. NIH GARD Information: X-linked hypophosphatemia. <https://rarediseases.org/gard-rare-disease/12943/x-linked-hypophosphatemia>. 2018.
9. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocr Connect [Internet]. 19 de fevereiro de 2014 [citado 13 de setembro de 2024];3(1):R13–30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550322/>
10. Ferizović N, Marshall J, Williams AE, Mughal MZ, Shaw N, Mak C, et al. Exploring the Burden of X-Linked Hypophosphataemia: An Opportunistic Qualitative Study of Patient Statements Generated During a Technology Appraisal. Adv Ther [Internet]. 10 de fevereiro de 2020 [citado 13 de setembro de 2024];37(2):770–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865548/>
11. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. Endocr Rev [Internet]. 10 de junho de 2018 [citado 13 de setembro de 2024];39(3):274–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29381780/>
12. Hardy DC, Murphy WA, Siegel BA, Reid IR, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia in adults: prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features. Radiology [Internet]. 1989 [citado 13 de setembro de 2024];171(2):403–14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2539609/>
13. Brandi ML, Jan de Beur S, Briot K, Carpenter T, Cheong H II, Cohen-Solal M, 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* [Internet]. 10 de outubro de 2022 [citado 13 de setembro de 2024];111(4):409–18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35927518/>

14. Scottish Medicines Consortium. SMC2588 burosumab solution for injection (Crysvita®). 2024.
15. Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, Cannata-Andía JB, Cavalier E, Chandran M, 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* [Internet]. 10 de junho de 2022 [citado 12 de setembro de 2024];18(6):366–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35484227/>
16. Polisson RP, Martinez S, Khouri M, Harrell RM, Lyles KW, Friedman N, et al. Calcification of entheses associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *N Engl J Med* [Internet]. 4 de julho de 1985 [citado 13 de setembro de 2024];313(1):1–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4000222/>
17. OrphaNet. X-linked hypophosphatemia. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/89936?name=X-linked%20hypophosphatemia&mode=name>. 2022.
18. Laurent M, Harvengt P, Mortier G. X-Linked Hypophosphatemia. Em: Adam M, Feldman J, Mirzaa G, organizadores. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2012.
19. Che H, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 10 de março de 2016 [citado 13 de setembro de 2024];174(3):325–33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26783348/>
20. Ito N, Kang HG, Nishida Y, Evins A, Skrinar A, Cheong H II. Burden of disease of X-linked hypophosphatemia in Japanese and Korean patients: a cross-sectional survey. *Endocr J* [Internet]. 2022 [citado 13 de setembro de 2024];69(4):373–83. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732603/>
21. Lo SH, Lachmann R, Williams A, Piglowska N, Lloyd AJ. Exploring the burden of X-linked hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study. *Quality of Life Research* [Internet]. 10 de julho de 2020 [citado 13 de setembro de 2024];29(7):1883–93. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11136-020-02465-x>
22. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, Pinedo-Villanueva R, et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 8 de janeiro de 2020 [citado 12 de setembro de 2024];105(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31730177/>
23. Ministério da Saúde (BR). PORTARIA CONJUNTA No 02, DE 11 DE JANEIRO DE 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia [Internet]. 2022 [citado 12 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>,
24. Moreira CA, Costa TMRL, Marques JVO, Sylvestre L, Almeida ACR, Maluf EMC, et al. Prevalence and clinical characteristics of X-linked hypophosphatemia in Paraná, southern Brazil. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 19 de outubro de 2020 [citado 12 de setembro de 2024];64(6):796–802. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aem/a/FnxkCqmSTkV9rvYr9F76frz/?lang=en>
25. Padidela R, Nilsson O, Nilsson O, Makitie O, Beck-Nielsen S, Ariceta G, et al. The international X-linked hypophosphataemia (XLH) registry (NCT03193476): rationale for and description of an international, observational study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 30 de junho de 2020 [citado 13 de setembro de 2024];15(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605590/>

26. Briot K, Joos-Vandewalle P, Lee C, Liu J. PCR110 International X-Linked Hypophosphataemia (XLH) Registry: Capturing Patient-Reported Outcome Data. Value in Health [Internet]. 10 de dezembro de 2022 [citado 13 de setembro de 2024];25(12):S411–2. Disponível em: <http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098301522042504/fulltext>
27. United Nations - Department of Economic and Social Affairs / Population Division. World Population Prospects 2022. Population 1950-2100. <https://population.un.org/wpp/>.
28. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariceta G, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 26 de fevereiro de 2019 [citado 13 de setembro de 2024];14(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808384/>
29. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people. NICE; 2018.
30. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res [Internet]. março de 2004 [citado 13 de setembro de 2024];19(3):429–35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15040831/>
31. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Nephrol [Internet]. 10 de julho de 2019 [citado 13 de setembro de 2024];15(7):435–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31068690/>
32. Rothenbuhler A, Schnabel D, Höglar W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). Metabolism [Internet]. 10 de fevereiro de 2020 [citado 13 de setembro de 2024];103S. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928313/>
33. Shanbhogue VV, Hansen S, Jørgensen NR, Beck-Nielsen SS. 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 [Internet]. 10 de março de 2018 [citado 13 de setembro de 2024];102(3):321–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29143140/>
34. Ministério da Saúde (BR). Relatório de Recomendação no 594. Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. Brasília; 2021.
35. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan De Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res [Internet]. julho de 2011 [citado 13 de setembro de 2024];26(7):1381–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21538511/>
36. 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 [Internet]. 1992 [citado 13 de setembro de 2024];75(3):879–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1517380/>
37. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. N Engl J Med [Internet]. 26 de dezembro de 1991 [citado 13 de setembro de 2024];325(26):1843–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1660098/>
38. Riddles T, Saad N, Benham H. Alternative causes of ankle pain in a patient with enthesopathy and X-linked hypophosphataemia. Lancet [Internet]. 23 de maio de 2020 [citado 13 de setembro de 2024];395(10237):e97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446409/>

39. Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [citado 13 de setembro de 2024];95(4):1846–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157195/>
40. Giannini S, Bianchi ML, Rendina D, Massoletti P, Lazzerini D, Brandi ML. Burden of disease and clinical targets in adult patients with X-linked hypophosphatemia. A comprehensive review. *Osteoporos Int* [Internet]. 10 de outubro de 2021 [citado 13 de setembro de 2024];32(10):1937–49. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34009447/>
41. Ultragenyx Brasil. Crys vita - Bula para profissionais de saúde. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Crys vita>. 2022.
42. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, 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* [Internet]. 10 de agosto de 2018 [citado 12 de setembro de 2024];33(8):1383–93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947083/>
43. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 15 de setembro de 2019 [citado 13 de setembro de 2024];105(3):271–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31165191/>
44. Ministério da Saúde (BR). BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [citado 12 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://bps-legado.saude.gov.br/login.jsf>
45. Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, Cohen-Solal M, 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* [Internet]. 21 de setembro de 2021 [citado 13 de setembro de 2024];7(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34548383/>
46. Kamenický P, Briot K, Brandi ML, Cohen-Solal M, Crowley RK, Keen R, et al. Benefit of burosomab in adults with X-linked hypophosphataemia (XLH) is maintained with long-term treatment. *RMD Open* [Internet]. 28 de fevereiro de 2023 [citado 13 de setembro de 2024];9(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36854566/>
47. Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, Ito N, Kubota T, Nakamura A, et al. Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. *J Bone Miner Res* [Internet]. 10 de dezembro de 2019 [citado 13 de setembro de 2024];34(12):2183–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31369697/>
48. Weber TJ, Imel EA, Carpenter TO, Peacock M, Portale AA, Hetzer J, et al. Long-term Burosumab Administration Is Safe and Effective in Adults With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 10 de janeiro de 2022 [citado 13 de setembro de 2024];108(1):155–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36072994/>
49. Wang S, Wang X, He M, Li Y, Xiao M, Ma H. Efficacy and Safety of Burosumab in X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 10 de janeiro de 2023 [citado 13 de setembro de 2024];109(1):293–302. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37497620/>
50. Dodamani MH, Cheryl Kumar S, Bhattacharjee S, Barnabas R, Kumar S, Lila AR, et al. Efficacy and safety of burosomab compared with conventional therapy in patients with X-linked hypophosphatemia: A systematic

review. Arch Endocrinol Metab [Internet]. 24 de maio de 2024 [citado 13 de setembro de 2024];68. Disponível em: <https://www.aem-sbem.com/article/efficacy-and-safety-of-burosumab-compared-with-conventional-therapy-in-patients-with-x-linked-hypophosphatemia-a-systematic-review/>

51. Kiafzei D, Stamatı A, Karagiannis T, Goulis DG, Christoforidis A. Burosumab Efficacy and Safety in Patients with X-Linked Hypophosphatemia: Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Data. Calcif Tissue Int [Internet]. 10 de setembro de 2024 [citado 13 de setembro de 2024];115(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39008126/>
52. Vaisbich MH, de Cillo ACP, Silva BCC, DÁlva CB, de Carvalho ÉH, de Almeida JMCM, 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 [Internet]. 10 de fevereiro de 2024 [citado 12 de setembro de 2024];12(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38337160/>
53. Wailoo A, Hernandez Alava M, Escobar Martinez A. Modelling the relationship between the WOMAC Osteoarthritis Index and EQ-5D. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 12 de março de 2014 [citado 12 de setembro de 2024];12(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621311/>
54. Merchan LP, Probst LF, Simões ACCD, Raimundo ACS, Cavalcanti YW, Cavalcante D de FB, et al. Economic analysis of the different endodontic instrumentation techniques used in the Unified Health System. BMC Oral Health [Internet]. 10 de dezembro de 2022 [citado 12 de setembro de 2024];22(1):1–10. Disponível em: <https://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-022-02369-x>
55. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. [citado 12 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
56. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mortalidade – desde 1996 pela CID-10 – DATASUS [Internet]. [citado 12 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-desde-1996-pela-cid-10>
57. Klop C, van Staa TP, Cooper C, Harvey NC, de Vries F. The epidemiology of mortality after fracture in England: variation by age, sex, time, geographic location, and ethnicity. Osteoporos Int [Internet]. 10 de janeiro de 2017 [citado 12 de setembro de 2024];28(1):161–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27722838/>
58. Forestier-Zhang L, Watts L, Turner A, Teare H, Kaye J, Barrett J, et al. Health-related quality of life and a cost-utility simulation of adults in the UK with osteogenesis imperfecta, X-linked hypophosphatemia and fibrous dysplasia. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 28 de novembro de 2016 [citado 12 de setembro de 2024];11(1):1–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894323/>
59. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. Osteoporosis International [Internet]. 31 de janeiro de 2004 [citado 12 de setembro de 2024];15(1):20–6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-003-1463-7>
60. Painel de Preços [Internet]. [citado 13 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>
61. Ministério da Saúde (BR). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. 183 p.
62. Ministério da Saúde (BR). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 12 de setembro de 2024]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela>

unificada/app/sec/inicio.jsp

63. Ribeiro SZR da S, Vidal SA, Oliveira AG de, Silva MIC da, Vicente CD, Lopes LGF. Custos e qualidade de vida de pacientes em cuidados paliativos. Rev enferm UFPE on line [Internet]. 2 de junho de 2018 [citado 13 de setembro de 2024];12(6):1688–95. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/234832/29213>
64. Ministério da Saúde (BR). Produção Ambulatorial (SIA/SUS) – DATASUS [Internet]. [citado 12 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-ambulatorial-sia-sus/>
65. Ministério da Saúde (BR). Produção Hospitalar (SIH/SUS) – DATASUS [Internet]. [citado 12 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>
66. Emma F, Cappa M, Antoniazzi F, Bianchi ML, Chiodini I, Eller Vainicher C, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: an Italian experts' opinion survey. Ital J Pediatr [Internet]. 31 de maio de 2019 [citado 13 de setembro de 2024];45(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151476/>
67. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2o ed. Brasília; 2014. 132 p.
68. Agência Nacional de Saúde Suplementar (BR). Dados e Indicadores do Setor — Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. [citado 12 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>
69. Página Inicial da Anvisa [Internet]. 2024 [citado 14 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
70. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. 2024 [citado 14 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
71. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. 2024 [citado 14 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
72. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. 2020.
73. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in adults (TA993). 2024.
74. Haute Autorité de Santé. CRYSVITA (burosumab) - hypophosphatémie liée au FGF23. 2023.
75. Australian Government Department of Health and Aged Care. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/13154H-13155J>. 2024.
76. Cole S, Sanchez-Santos MT, Kolovos S, Javaid MK, Pinedo-Villanueva R. Patient-reported outcomes measures of X-linked hypophosphataemia participants: findings from a prospective cohort study in the UK. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 1o de dezembro de 2023 [citado 24 de fevereiro de 2025];18(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36755338/>
77. Ariceta G, Beck-Nielsen SS, Boot AM, Brandi ML, Briot K, de Lucas Collantes C, et al. The International X-Linked Hypophosphatemia (XLH) Registry: first interim analysis of baseline demographic, genetic and clinical data. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 1o de dezembro de 2023 [citado 24 de fevereiro de 2025];18(1). Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37752558/>

77

## APÊNDICE 1 - Busca patentária

### 1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 21 de agosto de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: ["burosumab OR crysvita"]
- (2) *Espacenet; PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

### 2. Busca patentária

Não foram identificados documentos patentários relacionados à formulação e produto deste medicamento.

## APÊNDICE 2 – Dados do SABEIS

### 3. Método

Este estudo utilizou dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de janeiro de 2018 a abril de 2023. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em agosto de 2024.

A Sala Aberta de Situação em Saúde (Sabeis) é originado dos dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), unindo todos os subsistemas disponíveis, a fim de se obter dados individualizados e anonimizados dos procedimentos registrados na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (Apac).

Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de retirada de burosumabe para hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, conforme os SIGTAPs 06.04.87.001-9, 06.04.87.002-7 e 06.04.87.003-5, e que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) era E55.0, E55.9, E64.3, E83.3, M83.0, M83.1, M83.2, M83.3 ou M83.8. Foram excluídos todos os registros que não havia a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada.

Realizou-se uma análise descritiva para verificar a data de implementação da tecnologia e a quantidade anual e mensal de usuários. Para tal, utilizou-se o PostgreSQL 24.2 para a modelagem dos dados.

### 4. Resultados

Quadro 1. Data de primeiro registro de utilização do burosumabe para hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, Brasil

<i>Apresentação</i>	<i>Mês/ano de Implementação</i>
10 mg /ml	05/2023
20 mg /ml	03/2023
30 mg /ml	04/2023

Fonte: Sabeis

Durante o primeiro ano de análise, de maio de 2023 a abril de 2024, o medicamento burosumabe foi utilizado por 232 pessoas no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X. A última apresentação a ser implementada foi a

de 10mg/ml, tornando-se, por essa razão, o foco dos dados a partir desse mês. Observou-se que 74 pacientes usaram essa dosagem específica, enquanto 140 optaram pela apresentação de 20mg/ml e 111 fizeram uso da de 30mg/ml. É importante destacar que um mesmo paciente pode ter utilizado mais de uma apresentação do medicamento durante o período de tratamento.

As tabelas a seguir detalham esses dados: a Tabela 1 apresenta a quantidade mensal de uso de burosumabé, enquanto a Tabela 2 especifica a distribuição mensal conforme as diferentes apresentações do medicamento.

Tabela 1. Número de usuários do SUS em tratamento com burosumabé para hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, por mês, de maio de 2023 a abril de 2024. Brasil.

Mês/ano	Número de usuários
Março/2023	1
Abril/2023	9
Maio/2023	18
Junho/2023	36
Julho/2023	73
Agosto/2023	99
Setembro/2023	114
Outubro/2023	136
Novembro/2023	149
Dezembro/2023	164
Janeiro/2024	169
Fevereiro/2024	175
Março/2024	163
Abril/2024	189

Fonte: Sabeis

Tabela 2. Número de usuários do SUS em tratamento com burosumabé para hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, por mês e apresentação do fármaco, de maio de 2023 a abril de 2024. Brasil.

Mês/ano	10 mg /ml	20 mg /ml	30 mg /ml
Março/2023	0	1	0

<b>Abril/2023</b>	0	5	6
<b>Maio/2023</b>	3	11	8
<b>Junho/2023</b>	8	19	15
<b>Julho/2023</b>	12	45	24
<b>Agosto/2023</b>	22	56	39
<b>Setembro/2023</b>	29	60	46
<b>Outubro/2023</b>	40	75	53
<b>Novembro/2023</b>	44	82	62
<b>Dezembro/2023</b>	47	90	67
<b>Janeiro/2024</b>	52	88	71
<b>Fevereiro/2024</b>	48	84	80
<b>Março/2024</b>	39	76	82
<b>Abril/2024</b>	49	90	85

Fonte: Sabeis



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**