



PTC – Parecer Técnico-Científico

CRYSVITA® (burosumabe)

no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X

São Paulo, junho de 2020

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

Produzido por:

Sano-Efiko Consultoria em Saúde

Responsável técnico: Wilson Follador, PhD

CRF-SP 10.497

Declaração de conflito de interesses:

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

Em nome de:

Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.

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

## Resumo Executivo

*Obs.: por se tratar de uma introdução, a maior parte das referências bibliográficas não serão citadas neste Resumo Executivo, mas estão devidamente aplicadas no corpo do PTC*

O burosumabe (Crysvita®, Ultragenyx) é um tratamento inovador para a rara condição genética denominada hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH – do inglês *X-Linked Hypophosphatemia*).

XLH é uma doença debilitante grave, progressiva e vitalícia, causada por mutações inativadoras no gene regulador de fosfato do cromossomo X (*PHEX*), que acarretam níveis séricos excessivos de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23). O efeito desse excesso do FGF23 implica na menor reabsorção renal (ou excreção excessiva) de fosfato e menor produção de vitamina D ativa, levando a hipofosfatemia e deficiência na mineralização dos ossos e dentes.

As manifestações clínicas da XLH começam no pré-natal e progridem ao longo do crescimento, persistindo na idade adulta. Nas crianças, o XLH causa raquitismo, levando a deformidades ósseas, como pernas arqueadas, estatura baixa, compleição física desproporcional, dificuldades na marcha, desenvolvimento de abscessos dentários, problemas em articulações e, em alguns casos, deformidades cranianas e compressão de medula espinhal. Essas manifestações clínicas levam a comprometimentos da mobilidade, como atraso na deambulação e marcha lenta, dores ósseas e articulares, comprometimento da função física e fadiga. Os pacientes tendem a apresentar prejuízos emocionais e sociais ao longo da infância e adolescência. As deformidades esqueléticas frequentemente requerem cirurgias corretivas.

Adultos com XLH apresentam osteomalácia e persistência das complicações ósseas mal resolvidas na infância. Não são raras as fraturas espontâneas por estresse, pseudofraturas, osteoartrite (resultante da carga crônica sobre quadris, joelhos e tornozelos desalinhados), entesopatias e dores ósseas que são potencialmente incapacitantes. Os pacientes adultos com XLH descrevem que dor, desconforto e problemas de mobilidade são seus problemas mais constantes.

Antes da disponibilização do burosumabe (Crysvita®) não existia terapia aprovada que tratasse especificamente a fisiopatologia da XLH. Nestas últimas quatro décadas, a maioria das crianças com XLH vêm recebendo tratamento com fosfato e vitamina D, considerada uma terapia de suporte, consistindo em suplementação oral de fosfato administrada em várias doses diárias para compensar a perda renal de fosfato, assim como a administração de análogos ativos de vitamina D para combater a deficiência de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (1,25 diidroxivitamina D). A solução de fosfato tem sabor desagradável e é administrada várias vezes por dia, o que é muito demandante e desgastante para os pacientes e suas famílias trazendo, como consequência, uma grande ameaça à aderência dos pacientes ao tratamento, em particular na população pediátrica.

Em adultos, não há ensaios clínicos randomizados controlados avaliando o uso de fosfato e vitamina D no tratamento da XLH. Além disso, a tratamento com fosfato e vitamina D apresenta riscos de graves complicações de saúde, como nefrocalcinose e hiperparatireoidismo.

A falta de um tratamento eficaz que atue na causa subjacente da XLH resulta na progressão do desenvolvimento clínico da doença desde a infância até a idade adulta, resultando nas múltiplas complicações já mencionadas e trazendo redução expressiva da qualidade de vida e da produtividade econômica ao paciente e sua família ao longo de toda a vida, mesmo com uso do tratamento com fosfato e vitamina D.

O burosumabe (Crysvita®) é um anticorpo monoclonal IgG humano recombinante que se liga à proteína FGF23, neutralizando sua atividade e permitindo que os rins reabsorvam o fosfato, restaurando os níveis normais de fosfato no sangue e o metabolismo da vitamina D. O burosumabe recebeu a designação de medicamento órfão (EU/3/14/1351<sup>1</sup>) da *European Commission for the treatment of XLH* em 15 de outubro de 2014 e um parecer positivo do CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use* da *European Medicines Agency* em 15 de dezembro de 2017, seguido de aprovação condicional em 19 de fevereiro de 2018<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/crysvita-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/crysvita-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report_en.pdf)

O burosumabe (Crysvita®) também possui o status de medicamento órfão nos Estados Unidos, concedido em 14 de dezembro de 2009<sup>3</sup>. Ainda nos Estados Unidos, o FDA aprovou o registro do burosumabe em 17 de abril de 2018<sup>4</sup> sob o status de “*breakthrough therapy*” (terapia inovadora). Essa designação, de acordo com as definições do FDA, é um processo de aceleração da avaliação de um medicamento destinado a tratar uma condição grave, cujas evidências clínicas preliminares indicam uma melhora substancial em relação à terapia disponível em *endpoints* clinicamente significativos.

No Brasil, o burosumabe (Crysvita®) também foi considerado um medicamento órfão, sob a égide da Resolução nº 205/2017, tendo recebido a concessão de registro pela ANVISA em 25 de março de 2019 (1).

Em pacientes pediátricos, a capacidade do burosumabe de normalizar o fosfato sérico foi consistentemente demonstrada nos dois estudos de fase 2 (CL201, CL205), bem como em um estudo de fase 3 (CL301), que também demonstra a inadequação do tratamento com fosfato e vitamina D para restaurar os níveis séricos de fosfato. Tais estudos demonstram claramente melhora nos resultados clínicos, incluindo reversão do raquitismo e das deformidades dos membros inferiores, com clara superioridade em relação ao tratamento com fosfato e vitamina D. Resultados recentes desse estudo de fase 3 em crianças com XLH de 1 a 12 anos mostraram que, comparado à tratamento com fosfato e vitamina D, o tratamento com burosumabe resultou numa reversão substancial do raquitismo em 72% dos pacientes na semana 40 e em 86% dos pacientes na semana 64, em comparação com 6% e 19% dos pacientes que receberam tratamento com fosfato e vitamina D ( $p < 0,0001$  na semana 40,  $p = 0,0002$  na semana 64). Como será demonstrado ao longo deste PTC, estes efeitos se manifestam rapidamente após o início do tratamento e persistem ao longo da vida, sem evidências de surgimento de anticorpos contra burosumabe.

Consistente com esses resultados clínicos, o burosumabe também resultou em melhores avaliações funcionais e de crescimento, reduziu a dor e esteve associado a tendências em direção à melhora da mobilidade física e fadiga reduzida em comparação à tratamento com fosfato e vitamina D. No CL301, houve uma melhora significativamente maior no score Z de comprimento / altura em pé no grupo burosumabe em comparação com o grupo de tratamento com fosfato e vitamina D. Os pacientes tratados com burosumabe também melhoraram o funcionamento físico em comparação à tratamento com fosfato e vitamina D (como mostrado por aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos).

Em pacientes adultos, para os quais não há um consenso sobre a indicação clínica do tratamento com fosfato e vitamina D devido ao risco de complicações e à ausência de ensaios clínicos randomizados controlados avaliando o uso de fosfato e vitamina D no tratamento da XLH, um estudo de fase 3 envolvendo 163 pacientes com XLH tratados com burosumabe e comparados com placebo, demonstrou normalizar os níveis séricos de fosfato,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  e fosfatase alcalina, melhorar os escores de indicadores de mobilidade, rigidez, função física e dor e, ainda, aumentar a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, assim como as taxas de cicatrização de fraturas e pseudofraturas.

O burosumabe é administrado por injeção subcutânea a cada duas semanas, em pacientes pediátricos e adolescentes, e a cada quatro semanas em pacientes adultos. Portanto, para os pacientes com XLH, o burosumabe elimina a necessidade de várias doses diárias de terapia oral, permitindo essencialmente que o paciente acometido pela XLH e sua família tenham uma vida diária mais próxima ao padrão normal.

O burosumabe possui um perfil de segurança favorável, é bem tolerado e não requer monitoramento rigoroso, como ocorre com o tratamento com fosfato e vitamina D; o evento adverso mais frequentemente registrado consistiu em reações leves no local da injeção.

Como ocorre com outras doenças raras, sugere-se que o burosumabe seja incluído em um PCDT (Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica) apropriado e que o tratamento seja realizado em centros especializados vinculados ao Sistema Público de Saúde.

---

<sup>3</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=296109>

<sup>4</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761068Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761068Orig1s000TOC.cfm)

Sob o aspecto farmacoeconômico, os dados relativos ao burosumabe foram introduzidos em um modelo de Análise de Custo-Efetividade que fez a sua comparação com o tratamento com fosfato e vitamina D, para pacientes pediátricos e adultos. No caso de pacientes adultos, vale esclarecer que, apesar do uso do tratamento com fosfato e vitamina D não ser consensual (seu emprego na prática médica de rotina é observado apenas por uma parcela variável de pacientes, ou ainda em casos bem específicos, como pacientes muito graves ou após cirurgias ortopédicas e dentárias), foi decidido que o modelo farmacoeconômico iria adotar essa estratégia em uma parte dos pacientes (não a totalidade), seguindo dados obtidos na literatura, para que os pacientes que fazem uso da terapia sejam considerados.

Nessa comparação, a RCEI (Razão de Custo-Efetividade Incremental) foi de R\$ 2.401.312,84 por QALY para pacientes pediátricos, com ganho de 2,8 QALYs (7 QALYs em valores não descontados). Para pacientes adultos, a RCEI foi de R\$ 2.534.873,52 por QALY, com ganho de 1,7 QALYs (2,9 QALYs em valores não descontados).

Na análise de impacto orçamentário, a aplicação dos dados de prevalência da XLH sobre a população brasileira leva a um número estimado de 790 pacientes (221 pediátricos e 569 adultos) em 2021. Em um cenário matemático, sob esses números e usando o custo anual de tratamento com burosumabe versus tratamento com fosfato e vitamina D oriundo do modelo de Análise de Custo-Efetividade (com valores não descontados), o impacto orçamentário para o SUS seria de R\$ 84.272.116,45 no 1º ano e de R\$ 422.218.022,81 em 5 anos, para a população pediátrica e adulta. Buscou-se simular cenários nos quais o número de indivíduos diagnosticados e tratados seria menor do que o número calculado com bases epidemiológicas e com uma adoção paulatina do burosumabe (iniciando com 20% no 1º ano e alcançando 100% no 5º ano), o que resultou em um cenário entendido como mais realista, no qual o impacto orçamentário no 1º ano seria de R\$13.544.742,77 e de R\$ 113.236.662,49 em 5 anos, valores que podem ser considerados plenamente absorvíveis pelo Sistema Único de Saúde brasileiro e inferiores a outros já entendidos como aceitáveis, pela própria CONITEC, em avaliações de outros produtos.

A utilização de burosumabe já foi aprovada pelo órgão britânico NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* e pelo SMC – *Scottish Medicines Consortium*. Para o NICE, a aceitabilidade de tecnologias altamente especializadas deve levar em consideração a magnitude da melhoria terapêutica incremental, conforme revelado pelo número de QALYs adicionais obtidos e, observando os ganhos incrementais no QALY (entre 5,52 e 15,99), o comitê concluiu que o burosumabe poderia atender aos critérios de adoção.

Assim sendo, a Ultragenyx vem, respeitosamente, solicitar à CONITEC que avalie os argumentos apresentados neste PTC a respeito do uso de burosumabe (Crysvita®) no tratamento de crianças, adolescentes e adultos com diagnóstico confirmado de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, na certeza de que os benefícios proporcionados por este medicamento são muito relevantes para essa população.

## Sumário

Resumo Executivo .....	3
Sumário 6	
Lista de figuras .....	8
Lista de tabelas.....	9
Abreviaturas .....	11
<b>1. Introdução.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Generalidades sobre a doença.....</b>	<b>14</b>
2.1. Apresentação da doença.....	15
2.1.1. Qualidade de Vida .....	16
2.1.2. Epidemiologia.....	18
2.1.3. Diagnóstico.....	19
2.1.4. Tratamento.....	20
2.1.5. Evidências da eficácia do tratamento com fosfato e vitamina D.....	22
<b>3. Descrição da tecnologia sob avaliação: burosumabe.....</b>	<b>22</b>
3.1. Aprovações regulatórias no cenário nacional e internacional.....	25
<b>4. Descrição das tecnologias alternativas .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Revisão sistemática da literatura.....</b>	<b>26</b>
5.1. Métodos .....	26
5.2. Resultados da busca de publicações .....	28
5.3. Resumos dos estudos selecionados – Pacientes Pediátricos.....	29
5.4. Resumos dos estudos selecionados – Pacientes adultos.....	38
5.5. Análise da qualidade das evidências .....	54
5.6. Evidências complementares de eficácia e segurança .....	54
<b>6. Avaliações de agências internacionais de ATS.....</b>	<b>58</b>
6.1. NICE – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Reino Unido.....	58
6.2. SMC - <i>Scottish Medicines Consortium</i> - Escócia .....	60
6.3. Outros países.....	61
<b>7. Avaliação econômica .....</b>	<b>61</b>
7.2. Métodos .....	61
7.2.1. Perspectiva da análise .....	62
7.2.2. População em estudo.....	62
7.2.3. Gastos com os medicamentos para XLH .....	63
7.2.4. Outros custos de tratamento e monitorização .....	67
7.2.5. Custos com o monitoramento dos pacientes .....	68
7.2.6. Custos com apoio a mobilidade .....	69

7.2.7.	Custos com o tratamento da dor .....	69
7.2.8.	Custos com a correção cirúrgica de deformidades .....	70
7.2.9.	Custos associados ao tratamento de fraturas e problemas odontológicos.....	70
7.2.10.	Custos com cuidados terminais.....	71
7.2.11.	Custos indiretos.....	71
7.3.	Análises de Custo-Efetividade .....	71
7.3.1.	Estrutura geral do modelo .....	73
7.3.2.	Resultados da análise de custo-efetividade na população pediátrica .....	74
7.3.2.2.	Análise probabilística - pediátricos .....	75
7.3.2.3.	Análise de Sensibilidade Univariada - pediátricos.....	76
7.3.3.	Resultados da análise de custo-efetividade na população adulta .....	77
7.4.	Discussão sobre a Análise de Custo-Efetividade .....	81
7.5.	Análise de Impacto Orçamentário .....	82
7.5.1.	Valores de custos anuais usados na Análise de Impacto Orçamentário.....	82
7.5.2.	Número de pacientes .....	83
7.5.3.	Resultados da Análise de Impacto Orçamentário .....	84
7.6.	Discussão sobre a Análise de Impacto Orçamentário.....	86
<b>8.</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>88</b>
<b>9.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>90</b>
	Anexo 1: Informações complementares da bula de Crysvida® .....	97
	Anexo 2: Estimativas da População Total Brasileira .....	102
	Anexo 3: Ajustes para o cálculo do peso corporal médio .....	104
	Anexo 4: Manual Técnico dos Modelos Econômicos .....	106
	Modelo de Análise de Custo-Efetividade .....	106
	Modelo de Análise de Impacto Orçamentário .....	126

## Lista de figuras

Figura 1 Skrinar et al (2019): Escores de HRQoL em adultos com XLH .....	17
Figura 2: Fluxograma de seleção dos estudos.....	29
Figura 3 Carpenter et al (2019): Variação dos níveis séricos de fósforo .....	35
Figura 4 Insogna et al (2018): Desenho do estudo CL303.....	39
Figura 5 Insogna et al (2018): Variação nos escores da escala de pior dor do BPI .....	41
Figura 6 Insogna et al (2018): Taxas de cura em fraturas ativas e pseudofraturas .....	41
Figura 7 Portale et al (2019): Proporção de fraturas e pseudofraturas curadas .....	43
Figura 8 Portale et al (2019): Variações séricas de parâmetros bioquímicos .....	44
Figura 9 Carpenter et al (2017): Níveis séricos médios de fosfato ao longo do tempo .....	57
Figura 10 Carpenter et al (2017): Variação em escores de PRO ao longo do tempo.....	58
Figura 11: Estrutura geral do modelo de custo-efetividade para XLH .....	74
Figura 12: Gráfico de dispersão de custos incrementais vs QALYs incrementais - pediatria.....	76
Figura 13: Gráfico de análise de sensibilidade univariada (Tornado) - pediatria.....	76
Figura 14: Gráfico de dispersão de custos incrementais vs QALYs incrementais - adultos .....	79
Figura 15: Análise de sensibilidade univariada (Tornado) - adultos .....	79
Figura 16: Tela de abertura (Welcome) do modelo de Análise de Custo-Efetividade para Crysvida® (burosumabe).....	107
Figura 17: Diagrama do fluxo do modelo de Markov para a população pediátrica.....	112
Figura 18: Diagrama do fluxo do modelo de Markov para a população adulta.....	112
Figura 19: Apresentação dos resultados do modelo de Análise de Custo-Efetividade.....	118

## Lista de tabelas

Tabela 1: Skrinar <i>et al</i> (2019) - Altura média de pacientes com XLH (em cm) em função da idade.....	16
Tabela 2: Esquema posológico pediátrico de ajuste da dose de burosumabe .....	24
Tabela 3: Esquema posológico pediátrico para reinício da terapia com burosumabe .....	24
Tabela 4: Esquema posológico em adultos para o reinício da terapia com burosumabe .....	25
Tabela 5: Formulação da pergunta estruturada pela estratégia PICOT .....	27
Tabela 6: Estratégias de busca / keywords e número de artigos identificados .....	27
Tabela 7 Imel et al (2019): Variações nos escores das escalas RGI-C e RSS.....	31
Tabela 8 Imel et al (2019): Níveis séricos de fósforo .....	32
Tabela 9 Portale et al (2019): Frequência de eventos adversos .....	45
Tabela 10 Insogna et al (2019): Variações em parâmetros histomorfométricos adicionais.....	46
Tabela 11 Insogna et al (2019): Eventos adversos .....	47
Tabela 12: Síntese dos estudos selecionados .....	48
Tabela 13: Graduação da qualidade metodológica dos estudos segundo o sistema GRADE .....	54
Tabela 14 Carpenter et al (2017): Marcadores de metabolismo ósseo.....	57
Tabela 15 Carpenter et al (2017): Resultados dos testes de função física.....	57
Tabela 16: Estimativa da população com XLH no Brasil em 2021.....	62
Tabela 17: Formulações com fósforo para o tratamento das hipofosfatemias.....	63
Tabela 18: Preços coletados para preparações magistrais à base de fósforo .....	63
Tabela 19: Gastos estimados para tratamentos de reposição de fósforo .....	63
Tabela 20: Preços de medicamentos à base de calcitriol.....	64
Tabela 21: Gastos estimados para a suplementação de calcitriol .....	65
Tabela 22: Preços de Crysvida (burosumabe) para cada apresentação comercial.....	65
Tabela 23: Gastos estimados com a aplicação de burosumabe por paciente e idade .....	66
Tabela 24: Procedimentos associados à monitorização de pacientes com XLH .....	68
Tabela 25: Dispositivos e procedimentos usados no apoio à mobilidade .....	69
Tabela 26: Medicamentos mais comumente usados para o controle da dor em adultos.....	69
Tabela 27: Procedimentos cirúrgicos frequentes em pacientes com XLH .....	70
Tabela 28: Atributos-chave do modelo de custo-efetividade.....	72
Tabela 29: Resultados da Análise de Custo-Efetividade determinística em pediatria.....	74
Tabela 30: Resultados da Análise de Custo-Efetividade probabilística em pediatria .....	75
Tabela 31: Resultados da Análise de Custo-Efetividade determinística em adultos (≥18 anos) .....	77
Tabela 32: Resultados da Análise de Custo-Efetividade probabilística em adultos.....	78
Tabela 33: Ganhos em QALYs em adultos sob tratamento com burosumabe .....	81
Tabela 34: Exemplos de aprovações de medicamentos para doenças raras pela CONITEC.....	81
Tabela 35: Custo médio anual de tratamento (valores não descontados) .....	83
Tabela 36: Estimativa do número de pacientes com XLH no Brasil .....	83

Tabela 37: Impacto Orçamentário da inclusão de burosumabe - cenário-base .....	84
Tabela 38: Impacto orçamentário sob o cenário 1 .....	85
Tabela 39: Impacto orçamentário sob o cenário 2 .....	86
Tabela 40: Impacto orçamentário de algumas terapias em doenças raras aprovadas.....	86
Tabela 41: Peso médio da população pediátrica por idade, no Brasil .....	104
Tabela 42: Peso corporal em Kg em relação aos escores Z, estratificados por idade e sexo .....	105
Tabela 43: Atributos-chave do modelo pediátrico.....	110
Tabela 44: Atributos-chave do modelo adulto.....	110
Tabela 45: Probabilidades de transição entre estados de RSS na população pediátrica.....	113
Tabela 46: Probabilidades de transição entre estados de saúde de fraturas para adultos.....	113
Tabela 47: Escores de utilidade em pediatria por estado do RSS, tratamento e faixas etárias.....	114
Tabela 48: Procedimentos de monitoramento para usuários de burosumabe pediátricos .....	115
Tabela 49: Procedimentos de monitoramento de pacientes tratados com fosfato e vitamina D.....	115
Tabela 50: Utilização de recursos de apoio à mobilidade e controle da dor .....	116
Tabela 51: Procedimentos cirúrgicos ortopédicos corretivos e tratamentos odontológicos .....	117
Tabela 52: Parâmetros / cenários de Análise de Sensibilidade Determinística para pediatria .....	119
Tabela 53: Parâmetros da Análise de Sensibilidade Probabilística para o modelo pediátrico .....	121
Tabela 54: Parâmetros / cenários da Análise de Sensibilidade Determinística para adultos .....	123
Tabela 55: Parâmetros da Análise de Sensibilidade Probabilística para o modelo adulto .....	124
Tabela 56: Estimativa da população brasileira com XLH entre 2021 e 2025 .....	126
Tabela 57: Número de pacientes no Cenário Alternativo 1: população com XLH ajustada pelo acesso..	126
Tabela 58: Custo médio anual de tratamento para cada simulação.....	127
Tabela 59: Impacto orçamentário sob o Cenário Alternativo 1 .....	127
Tabela 60: Impacto orçamentário sob o Cenário Alternativo 2 .....	127

## Abreviaturas

1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25 diidroxivitamina D
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (área sob a curva)
Ax-SpA	Espondiloartrite Axial
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i> (Breve Inventário da Dor)
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAP	Coeficiente de Adequação de Preços
CEMED	Câmara de Regulação de Medicamentos
C <sub>max</sub>	Concentração máxima atingida
COFINS	Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde
CRD	<i>The Centre for Reviews and Dissemination</i> (Centro de Revisões e Disseminação)
CTx	fragmento telopeptídeo C-terminal (marcador bioquímico do metabolismo ósseo)
DP	Desvio-Padrão
EA	Evento Adverso
EQ-5D-5L	<i>EuroQol-5 Dimensions-5 Levels</i> (Questionário EuroQol-5 Dimensões-5 Níveis)
EP	Erro-Padrão
EPOC	<i>Practice and Organization of Care</i> (Prática e Organização de Cuidados)
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de Alimentos e Medicamentos / EUA)
FGF23	<i>Fibroblast Growth Factor 23</i> (Fator 23 de crescimento de fibroblastos)
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group</i> (Grupo de Trabalho de Recomendação, Análise, Desenvolvimento e Avaliação)
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i> (Questionário de Avaliação da Saúde)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IPI	Imposto sobre Produtos Industrializados
IQR	<i>Interquartile Range</i> (Intervalo Interquartil)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i> (ATS - Avaliação de Tecnologias em Saúde)
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> (Sociedade Internacional para a Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos)
IV	Via de administração intravenosa
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System</i> (Sistema de Análise e Recuperação de Literatura Médica)
mcg	Micrograma (equivale a 10 <sup>-6</sup> ou 0,000001 gramas), também chamado picograma
MLt	Mineralization Latency time (tempo de latência da mineralização)
MQ	(Método Estatístico dos) Mínimos Quadrados
ng	Nanograma (equivale a 10 <sup>-9</sup> ou 0,000000001 gramas)
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence (UK)</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i> (Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde / Reino Unido)
O.Th	Osteoid Thickness (espessura do osteóide)
OV/BV	Osteoid Volume / Bone Volume (relação volume de osteóide / volume de osso)
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço de Fábrica
pg	Picograma (equivale a 10 <sup>-6</sup> ou 0,000001 gramas), também chamado micrograma

PHEX	<i>Phosphate regulating Endopeptidase on the X chromosome</i> (Endopeptidase reguladora de fosfato no cromossomo X)
PICOT	<i>Population, Intervention, Comparators, Outcomes and Study Types</i> (População, Intervenção, Comparadores, Desfechos e Tipos de Estudo)
PIS/COFINS	Programas de Integração Social / Contribuição para Financiamento da Seguridade Social
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
P1NP	propeptídeo procolágeno tipo 1 (marcador bioquímico do metabolismo ósseo)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i> (Itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e metanálises)
PTH	Paratormônio
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Years</i> (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade)
QoL	<i>Quality of Life</i> (Qualidade de Vida)
RAPID3	<i>Routine Assessment of Patient Index Data 3</i> (Índice de Avaliação de Rotina dos Dados do Paciente)
RSS	<i>Rickets Severity Score</i> (Escore de Gravidade do Raquitismo)
SC	Via de administração subcutânea
SF36	<i>Short Form 36</i> (Formulário Reduzido-36)
SIGTAP	Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS
SLR	<i>Systematic Literature Review</i> (Revisão Sistemática de Literatura)
SUS	Sistema Único de Saúde
T <sub>max</sub>	Tempo para atingir a concentração máxima
TMP/TFG	Taxa Máxima Tubular Renal de Reabsorção de Fosfato / Taxa Máxima de Filtração Glomerular
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i> (Linguagem Basic Visual para aplicativos)
VO	Via Oral
WOMAC	<i>Western Ontario and McCaster Universities Osteoarthritis Index</i> (Índice de Osteoartrite da <i>Western Ontario and McCaster Universities</i> )
XLH	<i>X-linked hypophosphatemia</i> (Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X)

## 1. Introdução

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH, do inglês *X-Linked Hypophosphatemia*), também conhecida como raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, é a forma mais comum de hipofosfatemia hereditária, com uma prevalência estimada, de acordo com o website de referência para doenças raras e medicamentos órfãos *Orphanet*, em 1 - 9 casos / 1 milhão de habitantes (2). É, assim, uma doença rara, sendo até considerada ultrarrara, segundo a definição adotada pelo Ministério da Saúde do Brasil (incidência de até 65 indivíduos para cada 100.000 habitantes) (3).

Os pacientes afetados pela XLH possuem uma alteração genética que leva a deficiência crônica na mineralização óssea, a qual não responde aos tratamentos convencionais que são usados para outras formas de raquitismo.

As manifestações clínicas da XLH começam no pré-natal e progridem ao longo do crescimento, persistindo na idade adulta. Nas crianças, o XLH causa raquitismo, levando a deformidades ósseas, como pernas arqueadas, estatura baixa e desproporcional, dificuldades na marcha, desenvolvimento de abscessos dentários, problemas em articulações e, em alguns casos, deformidades cranianas e compressão de medula espinhal. Essas manifestações clínicas levam a comprometimentos da mobilidade, como atraso na deambulação e marcha lenta, dores ósseas e articulares, comprometimento da função física e fadiga. Os pacientes tendem a apresentar prejuízos emocionais e sociais ao longo da infância e adolescência. As deformidades esqueléticas frequentemente requerem cirurgias corretivas (4,5).

Adultos com XLH apresentam osteomalácia e persistência das complicações ósseas mal resolvidas na infância. Não são raras as fraturas espontâneas por estresse, pseudofraturas, osteoartrite (resultante da carga crônica sobre quadris, joelhos e tornozelos desalinhados), entesopatias e dores ósseas que são potencialmente incapacitantes. Os pacientes adultos com XLH descrevem que dor e desconforto são seus problemas mais constantes, com 21% deles relatando problemas graves e 42% problemas moderados; em segundo lugar estão os problemas de mobilidade (13% dos pacientes relatando problemas extremos, 8% problemas severos, 25% moderados, 42% pequenos e 13% sem problemas) (6).

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, embora seja uma doença ultrarrara, tem uma representatividade social que não é desprezível, haja visto a existência de uma organização não governamental que, em nível mundial, congrega os pacientes afetados e seus familiares, a XLH Network (<https://xlhnetwork.org/>). Um vídeo que mostra a vida de indivíduos acometidos pela XLH, de forma breve, pode ser assistido no link <https://youtu.be/z6NdJrDhY1E>.

Desde a década de 1980, as crianças com XLH são tratadas com várias doses diárias de fosfato oral, frequentemente combinadas com vitamina D ativa, com o objetivo de melhorar a mineralização óssea e o raquitismo, corrigir ou minimizar as deformidades esqueléticas e maximizar o potencial de crescimento. No entanto, essa estratégia terapêutica tem baixa efetividade e apresenta o risco de promover nefrocalcinose<sup>5</sup>, hipercalcúria e hiperparatireoidismo.

Em adultos, devido a efetividade ser muito restrita e os eventos adversos serem importantes, o tratamento com fosfato e vitamina D geralmente é indicado em situações específicas, como pacientes graves ou submetidos a cirurgia ortopédica ou odontológica (por tempo limitado) e mulheres durante a gravidez e lactação (7).

O burosumabe (Crysvita®) é um anticorpo monoclonal humano que inibe o FGF-23 (fator 23 de crescimento de fibroblastos, que é o fator responsável pelos fenômenos que levam à deficiência da mineralização óssea. Este medicamento foi aprovado para o tratamento da XLH em fevereiro de 2018 na União Europeia (8), em abril de 2018 nos EUA (9) e em dezembro de 2018 no Canadá (10); no Brasil, a aprovação foi concedida pela ANVISA em março de 2019 (1).

Nos Estados Unidos, a indicação aprovada atualmente refere-se ao tratamento de XLH em pacientes

---

<sup>5</sup> Nefrocalcinose é a deposição intrarrenal de sais de cálcio, podendo levar a formação de cálculos e a insuficiência renal

adultos e pediátricos a partir de seis meses de idade. Na Europa, a aprovação ainda está restrita ao uso pediátrico, estando em análise junto ao EMA para extensão de uso na população adulta. No Canadá, as autoridades canadenses aprovaram Crysvida para uso em adultos e em crianças com mais de 1 ano de idade.

Estudos clínicos bem desenvolvidos mostram que o burosumabe consegue normalizar a homeostase do fosfato e, conseqüentemente, aumentar a mineralização óssea, evitar as deformidades esqueléticas e problemas odontológicos, reduzir o risco de fraturas e, dependendo da idade de início de tratamento com burosumabe, é esperada a supressão da necessidade ou então a redução significativa do número e da complexidade de cirurgias para correções ortopédicas. Como resultado, há uma melhora na qualidade de vida dos pacientes com XLH, além de proporcionar uma relativa regularização de outros mecanismos fisiológicos que são afetados por essa doença.

Este PTC tem por objetivo agrupar evidências de eficácia, segurança e custo-efetividade que corroborem a incorporação do burosumabe (Crysvida®) como opção terapêutica para o tratamento da XLH no SUS.

## 2. Generalidades sobre a doença

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) ou raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, é uma doença hereditária rara ou ultrarrara, caracterizada pela ocorrência de baixos níveis de fosfato sérico, deficiência na mineralização óssea e raquitismo (11–13). É considerada a forma mais comum de raquitismo hereditário e a etiologia mais frequente entre as doenças hereditárias que causam aumento da perda renal de fósforo (13).

A doença segue um modo de transmissão ligada ao cromossomo X com expressão dominante; portadoras do sexo feminino geralmente apresentam sintomas semelhantes aos do sexo masculino (14). Whyte *et al* (1996) estudaram 116 indivíduos com XLH e observaram que a gravidade da doença varia de indivíduo para indivíduo, mesmo entre aqueles da mesma família. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas atribuíveis ao gênero (as mulheres, aparentemente menos afetadas, apenas respondem aos efeitos de hormônios sexuais, a partir da puberdade), etnia ou origem materna ou paterna da mutação (15).

A disfunção bioquímica que caracteriza a doença é o efeito de fosfatoninas sobre a função tubular renal, implicando na espoliação de fosfato. As fosfatoninas são hormônios produzidos em células ósseas (mais especificamente em osteoblastos, osteócitos, odontoblastos e cimentoblastos), que tem como funções fisiológicas regular a homeostase de fósforo e vitamina D (14,16,17).

A fosfatonina associada à XLH é o FGF23 - *fibroblast growth factor 23* (fator de crescimento de fibroblastos 23), que nesta doença tem uma expressão anormalmente elevada, devido a uma redução na atividade do gene *PHEX* (*Phosphate regulating endopeptidase on the X chromosome*). Outras formas ainda mais raras de raquitismo hipofosfatêmico podem ocorrer por mutações em outros genes (p.ex., *DMP1*, *ENPP1*, *FAM20C* etc. ) ou por tumores que afetem fibroblastos. Por último, a hipofosfatemia e o raquitismo podem fazer parte da síndrome renotubular de Fanconi<sup>6</sup> e outras síndromes complexas, ou ainda podem ser causadas por distúrbios adquiridos que levam à disfunção tubular renal. Determinar a causa do raquitismo hipofosfatêmico é importante não apenas para o aconselhamento genético, mas também para orientar as decisões quanto ao tratamento (18).

Diversas mutações inativadoras do gene *PHEX* podem causar XLH, sendo que aparentemente não há correlação entre o genótipo e o fenótipo (19). Essas mutações indiretamente modificam a degradação e a produção do FGF23, causando o aumento dos níveis dessa fosfatonina circulante, a qual atua como um hormônio contrarregulador, inibindo a reabsorção de fosfato pelo cotransportador de sódio/fosfato nos túbulos renais ao se ligar a receptores de FGF e seu cofator, a proteína klotho (20–22).

O excesso de atividade do FGF23 resulta em mineralização óssea prejudicada devido aos baixos níveis séricos de fosfato, decorrentes da inibição de sua reabsorção nos túbulos renais. Além disso, o excesso

---

<sup>6</sup> A síndrome de Fanconi é um distúrbio raro da função tubular renal que resulta em quantidades excessivas de glicose, bicarbonato, fosfatos (sais de fósforo), ácido úrico, potássio e certos aminoácidos sendo excretados na urina.

de FGF23 também reduz a atividade renal da 1 $\alpha$ -hidroxilase, diminuindo os níveis séricos de 1,25-dihidroxitamina D (23).

Na CID-10 (Classificação Internacional de Doenças), a hipofosfatemia ligada ao cromossomo X está enquadrada no código E83.3 – Distúrbios do metabolismo do fósforo (2).

## 2.1. Apresentação da doença

XLH é uma condição ao longo da vida que pode exigir tratamento e monitoramento contínuos; enquanto algumas pessoas com XLH podem ter apenas baixa estatura e boa saúde, outras podem desenvolver morbidades significativas associadas à XLH à medida que envelhecem (24). Os maiores achados clínicos na XLH são hipofosfatemia, retardo no crescimento, raquitismo e/ou osteomalácia. Os baixos níveis séricos de fósforo estão geralmente presentes imediatamente após o nascimento, porém as deformidades esqueléticas e o retardo no crescimento são notados posteriormente, geralmente quando a criança começa a sustentar seu próprio peso (25).

A XLH em crianças é notada, inicialmente, por um estilo particular de andar com uma marcha bamboleante, que progride para deformidades nos membros inferiores, crescimento deficiente (levando a baixa estatura) e alterações morfológicas corporais. O raquitismo se manifesta por sinais clínicos característicos: rosário raquítico<sup>7</sup>, craniotabes<sup>8</sup>, sulco de Harrison<sup>9</sup> e alargamento epifisário. As crianças com XLH correm o risco de desenvolver anomalias crânio-vertebrais de potencial interesse neurocirúrgico, tais como fechamento precoce das suturas cranianas e malformação de Chiari tipo 1<sup>10</sup> (25–27). A maior parte das crianças apresenta evidências radiológicas de raquitismo nas placas de crescimento ósseo tibiais e femorais, levando a quadro de intensa dor local regional (28).

Adultos com XLH apresentam osteomalácia<sup>11</sup> e persistência das complicações ósseas mal resolvidas na infância. Não são raras as fraturas espontâneas por estresse, pseudofraturas, osteoartrite (resultante da carga crônica sobre quadris, joelhos e tornozelos desalinhados), entesopatias<sup>12</sup> e dores ósseas que são potencialmente incapacitantes (25,26,29), que acometem os pacientes durante toda sua vida.

Problemas adicionais em algumas pessoas podem incluir: estenose espinal devido à calcificação dos ligamentos espinhais; curvatura e torção persistentes dos membros inferiores que podem levar ao desalinhamento das pernas, exigindo cirurgia; cirurgias repetidas para correção de deformidades ósseas ou complicações de cirurgias anteriores; tempos de cicatrização óssea prolongados após cirurgias e fraturas, às vezes exigindo vários meses de imobilização; necessidade de artroplastia total do quadril e joelho por doença articular degenerativa e entesopatia; e eventos adversos relacionados ao tratamento com fosfato e vitamina D, tais como dores de estômago e diarreia (24).

Diferentemente do raquitismo por deficiência da vitamina D, no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X não são observados hipotonia, miopatia ou tetania (13).

É comum a perda de dentes permanentes por abscessos dentários recorrentes e espontâneos, particularmente em adultos (24,28). Perda auditiva neurosensorial também tem sido relatada para esses pacientes (2,27). Hipertensão é frequentemente diagnosticada em grande parte desses pacientes, geralmente resultante da terapia de suplementação de fosfato e consequente hiperparatireoidismo secundário (30).

---

<sup>7</sup> Rosário raquítico é um conjunto de pequenas saliências palpáveis, em certos indivíduos com raquitismo, ao nível das articulações condrocostais

<sup>8</sup> Craniotabes é o termo utilizado para definir o amolecimento e a diminuição da espessura dos ossos do crânio

<sup>9</sup> Sulco de Harrison é um canal horizontal que aparece na extremidade inferior do tórax de indivíduos com raquitismo, causado pela tração do diafragma em sua inserção costal, que puxa o osso amolecido para dentro

<sup>10</sup> Chiari tipo 1 é uma malformação do crânio que acontece na altura da junção entre o pescoço e a cabeça, caracterizado pela penetração de parte do cerebelo no canal vertebral

<sup>11</sup> Osteomalácia é o enfraquecimento e desmineralização de ossos maduros, geralmente devido a uma deficiência de vitamina D e cálcio

<sup>12</sup> Entesopatias são patologias que envolvem as inserções tendíneas, musculares e osteoligamentares no osso

Os exames bioquímicos mostram: a. níveis séricos reduzidos de fosfato e de 1,25 diidroxivitamina D; b. níveis séricos elevados de fosfatase alcalina; e c. níveis normais ou moderadamente elevados de PTH e de cálcio (25,26).

Um estudo sobre as características de pacientes com XLH desenvolvido por Skrinar *et al* (2019) mostrou (Tabela 1) que os indivíduos com XLH apresentam estatura menor do que o normal para a faixa etária (variando de -1,4 até -2,8 do Escore Z<sup>13</sup>) (29).

A gravidade da doença é bastante variável, mesmo entre membros da mesma família. Na sua forma mais leve, a doença pode apresentar-se apenas com hipofosfatemia, sem que as alterações ósseas estejam presentes (13). Nos casos mais graves, pode ocorrer complicações neurológicas e compressão da medula espinal (31).

Além disso, podem surgir problemas devido o tratamento ou diagnóstico incorreto ou inadequado, uma vez que há falta de diretrizes de tratamento disseminadas de forma ampla e a conscientização sobre a XLH e seu diagnóstico (24).

A XLH não é uma doença mortal, embora Hawley *et al* (2019) tenham identificado uma redução global da expectativa de vida nos indivíduos afetados em relação à população normal. Estes pesquisadores empreenderam um estudo envolvendo 522 pacientes no Reino Unido com XLH, observando que a expectativa de vida nesse grupo foi de 64 anos (IQR 58 – 74), enquanto em um grupo- controle foi de 72,5 anos (IQR 29 – 71) (32).

O ponto de maior impacto para os pacientes de XLH é a diminuição muito significativa de sua qualidade de vida e produtividade. Além disso, as alterações provocadas pela XLH levam à necessidade de várias cirurgias de correção ortopédicas durante sua vida, que demandam muito tempo de recuperação e praticamente sem melhoria nas fortes dores crônicas diárias.

Tabela 1: Skrinar *et al* (2019) - Altura média de pacientes com XLH (em cm) em função da idade

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

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

**Fonte para valores normais:** valores médios da tabela *Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2011–2014* ([https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_03/sr03\\_039.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_03/sr03_039.pdf))

### 2.1.1. Qualidade de Vida

A Qualidade de Vida relacionada à Saúde (HRQoL) dos pacientes com XLH é bastante prejudicada pela doença. Deformidades ósseas, baixa estatura, compleição física desproporcional e anomalias dentárias são problemas visualmente perceptíveis, que vem acompanhadas de dificuldades de locomoção, rigidez, fortes dores crônicas e fadiga. Além disso, os tratamentos atualmente disponíveis podem levar a efeitos colaterais gastrointestinais e a importantes anormalidades metabólicas e endócrinas, como hipercalcúria, nefrocalcinose e hiperparatireoidismo. As anormalidades esqueléticas e dentárias adquiridas na infância geralmente requerem correções cirúrgicas no final do crescimento e na vida adulta.

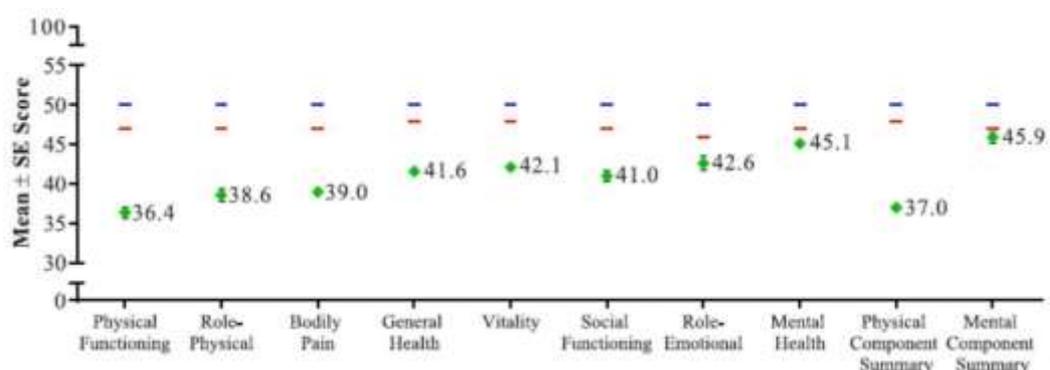
Um estudo recentemente publicado por Lo *et al* (2020) realizou uma avaliação profunda a respeito dos impactos orgânicos e psicossociais da XLH ao longo da vida dos pacientes. Foi um estudo transversal e qualitativo de 30 indivíduos vivendo no Reino Unido (N = 18), Finlândia (N = 6), França (N = 4), Alemanha

<sup>13</sup> O Escore Z representa quantos desvios-padrão o valor obtido do peso ou da altura de indivíduos está afastado de mediana de referência para cada idade.

(N = 1) e Luxemburgo (N = 1), que foram entrevistados entre janeiro e abril de 2019. Os indivíduos, com diagnóstico de XLH confirmado, tinham idade média de 40 anos (variando de 26 a 69), sendo 21 mulheres e 9 homens, dos quais 4 estavam incapacitados para trabalhar por motivo de saúde. Problemas de dor, rigidez, fadiga e mobilidade foram os sintomas mais comuns do XLH que os participantes relataram como afetando suas vidas, com pelo menos nove em cada dez relatando esses sintomas. Problemas odontológicos (particularmente abscessos dentários) e baixa estatura incomodavam mais de 3 entre 4 dos entrevistados. As deficiências físicas comumente relatadas incluem dificuldade para caminhar, lentidão, e dificuldade para permanecer em pé ou realizar movimentos que exigem flexibilidade articular. Essas deficiências impactavam na capacidade de realizar tarefas domésticas e quaisquer atividades sociais, de lazer ou de trabalho. Alguns participantes relataram usar dispositivos auxiliares ou ter modificado os ambientes de vida e trabalho para lhes permitir viver com problemas de mobilidade e baixa estatura (33). Ainda nesse estudo de Lo *et al* (2020), a maioria dos participantes relatou algum impacto psicossocial da XLH, com experiências negativas muito comuns, incluindo *bullying* e outros comportamentos desagradáveis em resposta a sua aparência física. Essas experiências afetavam o bem-estar psicológico dos participantes, resultando frequentemente em baixa autoestima, sentimentos de serem "diferentes" de outras pessoas, frustração e depressão. A maioria também fazia uso de analgésicos para controlar a dor, variando desde medicamentos de venda livre até opioides. Esses pacientes também relataram preocupação com a transmissão da doença para seus descendentes ou sentiam-se culpados quando seus filhos apresentavam a doença. Um dos fatos observados foi que complicações musculoesqueléticas, incluindo osteoartrite, que surgem precocemente nos pacientes com XLH, enquanto na população em geral é uma doença que se manifesta com o envelhecimento (33).

Skrinar *et al* (2019) realizaram uma pesquisa envolvendo 232 adultos com XLH (idade média de 45,6 anos, sendo 76% mulheres) e 90 pais ou cuidadores de crianças com XLH (idade média 9,1 anos, sendo 56% mulheres). Nesse grupo, 99% das crianças e 64% dos adultos estavam recebendo tratamento oral à base de fosfato e vitamina D. Todos os pacientes avaliados apresentavam fenótipo típico de XLH e praticamente todos relatavam dores em ossos ou articulações. Essa amostragem foi avaliada em relação à HRQoL usando o questionário SF-10 para crianças e o SF-36 para adultos. Os resultados mostraram reduções significativas do escore em alguns domínios; para adultos, os escores dos vários domínios são apresentados na Figura 1. Entre os adultos, foi perguntado "Se você tivesse que passar o resto da sua vida com essa condição, como está agora, como se sentiria a respeito?" e 30% dos entrevistados responderam "muito insatisfeito", 30% "um pouco insatisfeito", 21% "neutro", 14% "um pouco satisfeito" e 5% "muito satisfeito" (29).

Figura 1 Skrinar *et al* (2019): Escores de HRQoL em adultos com XLH



**Obs.:** azul = valores normais; vermelho = 1 escore a menos de diferença minimamente significativa; verde = valores obtidos com pacientes com XLH; dados de normalidade obtidos por pesquisa da população dos EUA

Um estudo sobre HRQoL foi realizado por Che *et al* (2016) com 52 adultos com XLH sintomático, na França.

Foram utilizados os questionários HAQ<sup>14</sup>, RAPID3<sup>15</sup> e SF-36 e, a fim de avaliar a gravidade da incapacidade funcional e o impacto da doença na HRQoL, comparando os resultados com aqueles obtidos de portadores de espondiloartrite axial (Ax-SpA), um distúrbio reumatológico com HRQoL conhecidamente baixa. Foi observado que 84,6% dos acometidos pela XLH apresentavam redução da HRQoL, que se mostrava significativamente pior com o envelhecimento, presença de lesões estruturais, sexo feminino e fadiga. A comparação dos escores de HRQoL mostrou-se significativamente pior na XLH em comparação à Ax-SpA. A presença de entesopatias foi significativamente associada com um pior escore de RAPID3 (OR 4,45; IC95% 1,09 a 18,29;  $p=0,038$ ). A dimensão da saúde mental do SF-36 mostrou melhoria nos pacientes tratados com suplementos de fosfato (OR 0,14; IC95% 0,03 a 0,57;  $p=0,007$ ) e vitamina D (OR 0,26 (0,07 a 0,98;  $p=0,047$ ) (34).

Um estudo de coorte prospectivo no Reino Unido, com 24 pacientes adultos com XLH, utilizou o questionário EQ-5D-5 L com uma escala visual analógica de 0 (pior saúde) até 100 (melhor saúde) para avaliação da HRQoL. Nele, os autores descreveram que dor/desconforto foi o domínio com alterações mais significativas, com 21% dos pacientes relatando problemas graves e 42% problemas moderados, seguidos da mobilidade (13% dos pacientes relataram problemas extremos, 8% problemas severos, 25% moderados, 42% pequenos e 13% sem problemas). Apesar da carga física da doença, a maioria dos participantes relatou baixos níveis de ansiedade/ depressão e problemas mínimos com o autocuidado e atividade habitual (6).

Não foram encontrados estudos que avaliassem a HRQoL de pacientes brasileiros com XLH.

### 2.1.2. Epidemiologia

A XLH é considerada uma doença ultrarrara. No Brasil, a definição de doença rara estabelece que seja uma patologia que afeta até 65 indivíduos em cada 100.000 habitantes (3).

De acordo com o website de referência em doenças raras e medicamentos órfãos *OrphaNet*, a XLH apresenta uma prevalência mundial de 1 – 9 casos para cada 1 milhão de habitantes (2). Isso equivale a 0,1 – 0,9 casos para cada 100.000 habitantes no mundo.

Sendo uma doença ultrarrara e cujo diagnóstico diferencial é difícil, as estimativas de incidência e prevalência parecem apresentar algumas discrepâncias.

O site da NORD (*National Organization of Rare Diseases*) cita que a prevalência nos EUA seja de 1 caso para cada 20.000 habitantes (equivalente a 5 casos/100.000 habitantes) (24). Isso significaria que haveria cerca de 16.410 indivíduos com XLH naquele país (328 milhões de habitantes). No entanto, a Ultragenyx já tem o medicamento Crysvida® (burosumabe) registrado naquele país há cerca de 3 anos e o número de pacientes usuários do medicamento é de quase 1.500 indivíduos, com informações de que o total estaria por volta de 1.700 casos. Sabendo-se que os Estados Unidos possuem um sistema de saúde robusto e bem organizado em termos de diagnóstico, a casuística mais correta parece pender para os números informados pela *Orphanet*.

Outras publicações, tais como Beck-Nielsen *et al* (2009) (35), Endo *et al* (2015) (36) e Nielsen *et al* (2014) (37), também citam incidências e prevalências que variam de 3,9 casos/100.000 habitantes até 5 casos/100.000 habitantes. Embora os fundamentos desses estudos pareçam adequados, os resultados podem estar sendo influenciados por diversas condições médicas que se assemelham ao XLH e que são mais prevalentes, tais como a hipofosfatemia dependente de vitamina D.

Hawley *et al* (2020) realizaram um estudo de coorte baseado em um banco de dados da atenção primária à saúde no Reino Unido, com informações colhidas entre os anos de 1995 a 2016, tendo o objetivo de avaliar a prevalência e a sobrevida global de indivíduos com XLH. Usando critérios mais restritos para a definição da doença, a prevalência foi estimada em 3 (IC95% 1,4 – 6,5) casos/milhão de habitantes no intervalo de 1995 até 1999 e aumentou para 8,1 (IC95% 5,8 – 11,4) no intervalo entre 2012 até 2016. O

---

<sup>14</sup> HAQ = Health Assessment Questionnaire (Maska L *et al*, *Arthritis Care Res.* 2011 Nov;63 Suppl 11:S4-13)

<sup>15</sup> RAPID3 = Routine Assessment of Patient Index Data 3 (Pincus T *et al*, *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(4):773-8)

aumento foi verificado tanto entre pacientes pediátricos como em adultos (32).

Não foram encontrados dados sobre a epidemiologia da XLH no Brasil, mas pelos diagnósticos já realizados no Brasil, Europa e Estados Unidos, há indicações muito fortes de que a incidência e prevalência reais estejam bem alinhadas com os dados do Orphanet e da literatura britânica.

Assim, parece certo dizer que a prevalência estimada pela *Orphanet* (1 – 9 casos por milhão de habitantes), corroborada pelos dados de todos os autores citados neste capítulo, reflete melhor a epidemiologia desta doença. Usando esses números, é possível estimar que no Brasil deva haver cerca de 211 até 1.900 indivíduos com XLH (nos limites da prevalência mencionada), para a atual população brasileira de 211,5 milhões de habitantes (em 14/04/2020)<sup>16</sup>.

Tais estimativas, elaboradas com o uso de dados epidemiológicos e a população total do Brasil, não necessariamente são reproduzidas no cenário do mundo real, especialmente em relação às doenças ultrarraras. As dificuldades normais de diagnosticar doenças com esse nível de complexidade, aliadas às diferenças regionais brasileiras, possivelmente farão com que o número de pacientes efetivamente identificado e tratado seja menor do que aquele calculado e apresentado no parágrafo anterior.

Podemos ilustrar esse racional com o caso da fenilcetonúria, sendo este um importante exemplo de diferenças entre as estatísticas brasileiras de doenças genéticas versus os dados internacionais. A fenilcetonúria, que tem seu diagnóstico incluído no teste do pezinho em nível nacional desde 2001 – portanto levando a uma oportunidade ampla de diagnóstico e tratamento desde o nascimento do indivíduos acometidos – apresenta um quantitativo significativamente inferior àquele que seria calculado com base na epidemiologia. De acordo com a publicação do PCDT Fenilcetonúria pelo Ministério da Saúde (2019), a incidência global da fenilcetonúria é calculada em 1 caso para cada 10.000 nascimentos, o que resultaria em 286 novos pacientes no ano de 2016 (2.857.800 nascimentos) no Brasil. No entanto, foram identificados apenas 94 novos casos naquele ano (38), representando cerca de 32,9% do número esperado. Ou seja, mesmo uma doença que conta com um teste consagrado para o seu diagnóstico não logra atingir as taxas de diagnóstico observadas em outros países. Este comentário não é feito em caráter de crítica ao sistema de saúde, mas sim para sugerir que os números que são calculados para a XLH neste PTC e a Análise de Impacto Orçamentário talvez estejam superestimados, mas serão mantidos em respeito à metodologia determinada pelas diretrizes da CONITEC.

### 2.1.3. Diagnóstico

O diagnóstico da XLH é baseado em achados clínicos e bioquímicos e em características radiográficas típicas de raquitismo / osteomalácia (em crianças: desgaste e escavação das regiões metafisárias; em adultos: pseudofraturas e entesopatias). Os achados bioquímicos incluem hipofosfatemia, hiperfosfatúria, níveis séricos normais de cálcio e hormônio da paratireoide, níveis plasmáticos aumentados ou normais de fosfatase alcalina, concentrações plasmáticas normais de calcidiol<sup>17</sup> e baixas de calcitriol. A excreção de fosfato pode ser avaliada medindo-se a reabsorção tubular máxima em relação à taxa de filtração glomerular. A biópsia do osso ilíaco revela osteomalácia e lesões periosteocíticas hipomineralizadas. Pode ser identificado níveis circulantes elevados de FGF23 e o teste genético molecular pode ser usado para a confirmação do diagnóstico (2).

Para o diagnóstico correto das formas de raquitismo ou osteomalácia secundárias à perda renal de fósforo, é importante o cálculo da taxa de reabsorção tubular de fósforo (TRP) que é feita pela aplicação da seguinte fórmula (39):

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

*Pu* é concentração de fósforo urinário,

*Creatp* é concentração de creatinina plasmática,

---

<sup>16</sup> <https://www.ibge.gov.br/>

<sup>17</sup> O calcidiol (ou 25-hidroxivitamina D) é um pré-hormônio que é produzido no fígado através da hidroxilação da vitamina D3 (colecalciferol). Esse metabólito é convertido no rim em calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>D ou 1,25-diidroxivitamina D), um hormônio que é a forma ativa de vitamina D

$P_p$  é a concentração de fósforo plasmática, e

$Cre_{atu}$  é a concentração de creatinina urinária.

A fosfatúria é considerada aumentada, isto é, hiperfosfatúria, quando a TRP está abaixo de 85% em pacientes com hipofosfatemia. A hipofosfatemia renal é diagnosticada quando o nível sérico do PTH é normal, em paciente hipofosfatêmico com hiperfosfatúria (39).

O diagnóstico diferencial inclui raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante, raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo, raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria, displasia fibrosa dos ossos, síndrome de Fanconi, deficiência de vitamina D e osteomalácia induzida por tumores (2).

A conscientização da doença por parte dos médicos e familiares afetados leva ao diagnóstico precoce e, portanto, ao início precoce do tratamento. O diagnóstico precoce da XLH é de grande importância, uma vez que o início precoce do tratamento leva a melhores resultados, como crescimento linear e altura final melhorados, acúmulo de massa óssea, menos deformações ósseas e melhor saúde dental (40).

#### 2.1.4. Tratamento

O tratamento da XLH visa promover o crescimento, melhorar os sinais radiológicos e histológicos de raquitismo e osteomalácia, reduzir as dores em ossos ou articulações e prevenir (ou pelo menos reduzir) as deformidades esqueléticas (2,13,41).

Em 2011, um Guia Clínico para o Tratamento da XLH publicado por Carpenter *et al* em 2011 (26) elaborou recomendações para a posologia dos medicamentos fosfato e vitamina D usados no tratamento do XLH em pediatria (1 a 17 anos), que estabelecem uma posologia diária composta por 20 a 40 mg/Kg/dia de fósforo (divididos em 4 a 6 doses) e 20 a 30 ng/Kg/dia de calcitriol (divididos em 2 a 3 doses).

Ao introduzir o tratamento para um paciente, recomenda-se que a administração de fósforo seja iniciada apenas uma semana após o início do uso de calcitriol, para reduzir o risco de desenvolvimento ou exacerbação de um hiperparatireoidismo secundário. A posologia do fósforo pode exigir titulação para minimizar a dor abdominal ou diarreia, embora a maioria tolere as doses-alvo (26).

Em 2016, o Ministério da Saúde divulgou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – Raquitismo e Osteomalácia, o qual sugere-se que os pacientes com raquitismos hipofosfatêmicos devam ser tratados com suplementação de fósforo e calcitriol (caso não respondam a vitamina D e cálcio), a não ser nos casos de raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcúria (acima de 4 mg/kg de peso em urina coletada em 24 horas) hereditário, nos quais se recomenda não usar calcitriol, pois pacientes com essa condição apresentam um nível elevado de 1,25-diidroxivitamina D. Também não é recomendado o uso de paricalcitol em pacientes com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, já que seu uso nesse cenário clínico ainda carece de estudos com os seguintes desfechos clínicos: fraturas, deformidades ósseas e altura final em crianças (39).

De acordo com publicação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2004) para o Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, o tratamento de crianças e adolescentes com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X é realizado com a reposição de fósforo elementar e calcitriol. O fósforo elementar deve ser utilizado na dose de 30 – 60 mg/kg/dia. Deve-se utilizar inicialmente dose de 30mg/kg/dia, com aumento gradativo. O fósforo elementar deve ser administrado 4 a 6 vezes ao dia, de acordo com a aderência ao esquema terapêutico. A absorção do fósforo administrado na forma de comprimido é mais lenta do que quando usado na forma de solução. Este aspecto, aliado ao fato de que a forma líquida possui maior quantidade de sódio, favorece a reposição do fósforo na forma de comprimidos. O calcitriol deve ser utilizado na dose de 30 – 70 ng/kg/dia (nanogramas). O tratamento descrito deve ser mantido até a plena maturação da placa epifisária e consequente cessação do crescimento (13). As doses empregadas de fósforo podem ser elevadas até 3.500 mg/dia, de acordo com a resposta clínica observada (26).

Múltiplas doses diárias de suplementos de fosfato são obrigatórias durante toda a infância e adolescência, porque, no contexto de reabsorção diminuída de fosfato, o nível sérico de fosfato volta ao ponto inicial

baixo pouco tempo após a ingestão de fosfato. A dose diária de suplementos de fosfato é ajustada à eficácia (isto é, níveis de fosfatase alcalina, curvatura das pernas e velocidade de crescimento), peso do paciente e níveis de PTH. Deve-se observar que os níveis de fosfato sérico não são úteis para ajustar a terapia com fosfato, pois se esses níveis não são restaurados pelo tratamento, o aumento das doses de suplemento de fosfato, na tentativa de atingir níveis séricos normais, pode levar ao desconforto intestinal e ao hiperparatireoidismo secundário/ terciário (42).

Em adultos, alguns autores sugerem que os casos sintomáticos de XLH possam ser tratados com suplementação de fosfato e metabólitos ou análogos ativos de vitamina D por via oral, mas o tratamento é oneroso, a adesão é difícil e frequentemente é associado a efeitos adversos. Não há ensaios clínicos randomizados controlados avaliando o uso de fosfato e vitamina D em adultos com XLH, embora alguns estudos observacionais tenham relatado redução da dor e melhora da osteomalácia (26,42,43). No entanto, esse tratamento parece causar complicações, particularmente nefrocalcinose, hiperparatireoidismo e doença renal crônica, com uma proporcionalidade direta com a dose e a duração do tratamento (44); além disso, os níveis séricos de FGF23 são mais altos em adultos tratados do que em não tratados (45). Assim, o perfil da relação entre riscos e benefícios em longo prazo dessa terapia em adultos com XLH é incerta. Lecoq *et al* (2020) afirmam que, em adultos, devido a efetividade ser muito restrita e os eventos adversos serem importantes, o tratamento com fosfato e vitamina D só é indicado em situações específicas, como pacientes graves ou submetidos a cirurgia ortopédica ou odontológica (por tempo limitado) e mulheres durante a gravidez e lactação (7).

Um recente consenso de 20 especialistas em XLH publicado por Haffner *et al* (2019) concluiu pela recomendação de que o tratamento com fosfato e vitamina D não seja usado em adultos assintomáticos, assim como sugere um cuidadoso acompanhamento dos pacientes em relação à emergência de paratireoidismo secundário, incluindo a cessação do uso de fosfato caso ocorra essa complicação. Os autores observaram que, além da saúde bucal, poucas evidências sugerem que o início ou a continuação do tratamento em adultos assintomáticos melhore os desfechos clínicos da doença e que tomar diariamente vitamina D e suplementos orais de fosfato é oneroso para muitos adultos, também em termos de aderência ao tratamento, além de ter potenciais efeitos adversos (46).

Nos pacientes em geral, a reposição de fósforo pode levar a efeitos colaterais transitórios, como dor abdominal e diarreia osmótica (13). Além disso, a reposição do fósforo, principalmente quando doses superiores a 50mg/kg/dia são empregadas, pode resultar em aumento da secreção do PTH e hiperparatireoidismo secundário, por causar redução leve e transitória da calcemia, assim como por ação direta do fósforo sobre a secreção do PTH. Períodos prolongados de hiperparatireoidismo secundário podem induzir hiperatividade constitutiva das paratireoides e, conseqüentemente, hiperparatireoidismo terciário. No hiperparatireoidismo terciário, a hipersecreção glandular leva à hipercalcemia, enquanto no hiperparatireoidismo secundário, os níveis séricos de cálcio são normais ou reduzidos, independente do contraestímulo da suplementação do calcitriol (13,47). Pacientes em tratamento podem evoluir também com complicações cardiovasculares, destacando-se a hipertensão arterial, que está relacionada à ocorrência de hiperparatireoidismo (13).

As crianças devem ser monitoradas com frequência (mensalmente no início do tratamento e a cada 3 – 4 meses na fase de manutenção) para a avaliação dos efeitos do tratamento na altura e nos níveis séricos de cálcio, fosfato, fosfatase alcalina e creatinina. O PTH sérico deve ser avaliado anualmente e deve ser feita uma ultrassonografia renal a cada 6 – 12 meses (13,27).

A persistência dos desalinhamentos de membros inferiores ou da coluna vertebral podem exigir procedimentos cirúrgicos para a sua correção (27). O tratamento deve ser interrompido uma semana antes das cirurgias ortopédicas eletivas, com o intuito de se prevenir a hipercalcemia secundária à imobilização prolongada no pós-operatório; a terapêutica será reintroduzida assim que o paciente voltar a deambular (13). Assim, mesmo com o uso do tratamento com fosfato e vitamina D, observa-se ainda a necessidade de cirurgias ortopédicas corretivas devido a eficácia limitada do uso do fosfato e do calcitriol no tratamento do XLH.

Burosumabe é o primeiro medicamento disponível com mecanismo de ação específico sobre a fisiopatologia da XLH, sendo, pois, o primeiro (e por enquanto único) medicamento com atuação na fisiopatologia da hipofosfatemia ligada ao X.

### 2.1.5. Evidências da eficácia do tratamento com fosfato e vitamina D

Segundo Menezes Filho *et al* (2004), a instituição precoce do tratamento com fosfato e vitamina D para crianças é capaz de reduzir a intensidade do retardo de crescimento e das deformidades em membros inferiores, mas não possibilita a completa normalização do ritmo de crescimento nos primeiros anos de vida (13).

O tratamento com fosfato e vitamina D não consegue aumentar os níveis plasmáticos de fósforo ou a reabsorção tubular de fosfato, de tal forma que a normalização desses parâmetros não é um objetivo do tratamento (2,13). Além disso, Linglart *et al* (2014), em uma revisão a respeito do raquitismo hipofosfatêmico, declaram (42):

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

Além disso, a normalização da fosfatemia não é um objetivo factível, dada a toxicidade da reposição de fósforo e calcitriol em altas doses; a nefrocalcinose pode ser demonstrada em até 80% dos pacientes com XLH, cujas calcificações por fosfato de cálcio são observadas primariamente nos túbulos renais, em proporção direta com a dose média de fosfato utilizado (48).

Além do alto potencial de toxicidade em longo prazo, o tratamento com fosfato e vitamina D possui eficácia limitada. Em um estudo prospectivo de seis anos realizado na Dinamarca, demonstrou-se que a terapia médica com fosfato e vitamina D contínua na idade adulta - embora associada ao aumento da reabsorção óssea - não altera significativamente a densidade mineral óssea da coluna e do quadril, na comparação entre grupos tratados em relação ao não tratados (41,49).

A correção do raquitismo pode promover o crescimento e, se o tratamento é bem conduzido durante 2 anos, a velocidade de crescimento dos pacientes é restaurada. No entanto, 25 - 40% dos pacientes com XLH apresentam falha de crescimento mesmo sob tratamento ideal (42). Até recentemente, apenas estudos-piloto limitados foram realizados para o tratamento com hormônio de crescimento recombinante (rGH) em pacientes com XLHR; um único estudo randomizado mostrou melhora significativa do crescimento em oito pacientes pré-púberes com XLHR, mas a adição de rGH induz um aumento nas necessidades minerais e apenas pacientes com raquitismo compensado podem se beneficiar do rGH (42).

## 3. Descrição da tecnologia sob avaliação: burosumabe

O burosumabe (Crysvita®) é um anticorpo IgG1 monoclonal recombinante humano para o FGF23, que é produzido por tecnologia de ADN recombinante, utilizando uma cultura de células de ovário de hamster Chinês (CHO) (50).

Conceitualmente, o burosumabe é uma droga órfã, definida como sendo um produto para o tratamento de uma doença de baixa prevalência que atende a requisitos de gravidade, atendimento a uma necessidade médica não coberta por outras terapias e com baixa expectativa de retorno financeiro (51–53).

As informações a serem apresentadas neste capítulo são todas extraídas da bula de Crysvita® aprovada no Brasil (50); desta forma, as citações da referência serão suprimidas até o final do capítulo. O Anexo 1 apresenta dados que não foram incluídos nesta seção a fim de racionalizar o volume de informações.

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

### **Mecanismo de ação**

O burosumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga e inibe a atividade biológica do FGF23, restaurando a reabsorção renal de fosfato e aumentando a concentração sérica da 1,25 diidroxivitamina D.

### **Indicação**

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

### **Contraindicações**

Esse medicamento é contraindicado nos seguintes casos:

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

### **Cuidados de armazenamento**

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

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

### **Posologia e modo de usar**

O tratamento deve ser administrado por um profissional da saúde.

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

Cada frasco-ampola é de utilização única.

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

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

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

### ***Pacientes pediátricos com hipofosfatemia ligada ao X (a partir de um ano até menos de dezoito anos)***

A dose inicial recomendada é de 0,8 mg/kg de peso corporal, arredondada para a dezena mais próxima em mg, administrada a cada duas semanas. A dose inicial mínima é de 10 mg e a máxima é de 90 mg. Após o início do tratamento com burosumabe, a dosagem do fósforo sérico deve ser feita em jejum a cada quatro semanas nos três primeiros meses de tratamento e, depois, a critério médico. Se o fósforo sérico estiver acima do limite inferior do intervalo de referência para a idade e abaixo de 5 mg/dL, o tratamento deve continuar com a mesma dose. Os ajustes da dose para manter o fósforo sérico dentro do intervalo de referência para a idade devem seguir as recomendações descritas na Tabela 2.

**Ajuste da dose:** a concentração de fósforo sérico deve ser reavaliada em jejum quatro semanas após cada dose. Se o nível de fósforo sérico estiver abaixo do intervalo de referência para a idade, a dose pode ser aumentada de maneira progressiva até aproximadamente 2 mg/kg e administrada a cada duas semanas (dose máxima de 90 mg) de acordo com a posologia apresentada na Tabela 2.

A dosagem não deve ser ajustada com frequência maior que uma vez a cada 4 semanas.

*Tabela 2: Esquema posológico pediátrico de ajuste da dose de burosumabe*

Peso corporal (kg)	Dose de início (mg)	Primeiro aumento de dose (mg)	Segundo aumento de dose (mg)
10 - 14	10	1 5	2 0
15 - 18	10	2 0	3 0
19 - 31	20	3 0	4 0
32 - 43	30	4 0	6 0
44 - 56	40	6 0	8 0
57 - 68	50	7 0	9 0
69 - 80	60	9 0	9 0
81 - 93	70	9 0	9 0
94 - 105	80	9 0	9 0
106 ou maior	90	9 0	9 0

**Diminuição da dose:** se o fósforo sérico estiver acima do intervalo de referência para a idade, suspender a próxima dose e reavaliar o nível de fósforo sérico em 4 semanas. O paciente precisa ter fósforo sérico abaixo do intervalo de referência para a idade para reiniciar o burosumabe. Quando o fósforo sérico estiver abaixo do intervalo de referência para a idade, o tratamento pode ser reiniciado de acordo com o esquema posológico exibido na Tabela 3.

*Tabela 3: Esquema posológico pediátrico para reinício da terapia com burosumabe*

Dose anterior (mg)	Dose de reinício (mg)
10	5
15	10
20	10
30	10
40	20
50	20
60	30
70	30
80	40
90	40

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

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

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

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

*Tabela 4: Esquema posológico em adultos para o reinício da terapia com burosumabe*

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

### 3.1. Aprovações regulatórias no cenário nacional e internacional

Além do Brasil, o burosumabe (Crysvita®) possui, atualmente, autorizações de comercialização nos Estados Unidos da América (EUA), na Europa e no Canadá. O FDA aprovou o burosumabe (Crysvita®) em abril de 2018, referindo-se a esse medicamento como sendo como a primeira terapia específica para XLH (9). A Comissão Europeia concedeu uma autorização de comercialização condicional válida em toda a União Europeia para o medicamento em fevereiro de 2018 para a mesma indicação (8).

No Brasil, a ANVISA concedeu aprovação para Crysvita® (burosumabe) em 25 de março de 2019 (1), sob os seguintes números de registro:

- Crysvita® 10 mg sol inj ct FA vd X 1 mL: Registro MS nº1.9271.0002.001-6
- Crysvita® 20 mg sol inj ct FA vd X 1 mL: Registro MS nº1.9271.0002.002-4
- Crysvita® 30 mg sol inj ct FA vd X 1 mL: Registro MS nº1.9271.0002.003-2

Vale esclarecer que a empresa Kyowa Kirin<sup>18</sup>, que é a detentora da molécula, do registro sanitário e da distribuição do burosumabe (Crysvita®) na Europa, por razões regulatórias, submeteu inicialmente junto ao EMA a indicação do produto apenas para crianças e adolescentes. A ampliação de uso para adultos está em fase de análise junto a esta Autoridade Sanitária.

O burosumabe recebeu a designação de medicamento órfão (EU/3/14/1351<sup>19</sup>) da *European Commission for the treatment of XLH* em 15 de outubro de 2014 e um parecer positivo do CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use* da *European Medicines Agency* em 15 de dezembro de 2017, seguido de aprovação condicional em 19 de fevereiro de 2018<sup>20</sup>.

<sup>18</sup> <https://www.kyowakirin.com/>

<sup>19</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/crysvita-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/crysvita-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)

<sup>20</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report_en.pdf)

O burosumabe (Crysvita®) também possui o status de medicamento órfão nos Estados Unidos, concedido em 14 de dezembro de 2009 (54). Ainda nos Estados Unidos, o FDA aprovou o registro do burosumabe em 17 de abril de 2018 (2) sob o status de “*breakthrough therapy*” (terapia inovadora). Essa designação, de acordo com as definições do FDA, é um processo de aceleração da avaliação de um medicamento destinado a tratar uma condição grave, cujas evidências clínicas preliminares indicam uma melhora substancial em relação à terapia disponível em *endpoints* clinicamente significativos. No Brasil, o burosumabe (Crysvita®) também foi considerado um medicamento órfão pela ANVISA, sob a égide da Resolução nº 205/2017.

## 4. Descrição das tecnologias alternativas

Conforme foi amplamente apresentado no item “2.1.4. Tratamento” deste PTC, aquilo que seria considerado como o tratamento atual da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X não é, de fato, uma terapia com alvo no mecanismo fisiopatológico da doença, resumindo-se apenas à tentativa de minorar a hipofosfatemia e o excesso de hormônio da paratireoide.

Reposição oral de fosfato e vitamina D são insuficientes para atender aos objetivos do tratamento, não logrando alterar a densidade mineral óssea da coluna e quadril em adultos e, além disso, estão associados efeitos adversos importantes (6,52). Embora as terapias com fosfato e vitamina D tenham sido consideradas por vários anos o tratamento a ser empregado para o tratamento do XLH, não há evidências oriundas de ensaios clínicos bem desenhados que mostrem benefícios no uso de fosfato e vitamina D no XLH.

Com o desenvolvimento do burosumabe e as evidências oriundas de estudos clínicos com clara comprovação da eficácia e segurança desta nova molécula, é esperado que haja uma revisão nos protocolos de tratamento dos pacientes acometidos pela XLH, nos quais o burosumabe venha a ser considerado pela sua capacidade de agir no mecanismo subjacente à excreção renal excessiva de fósforo e pelas evidências de resultados, notadamente superiores ao tratamento com fosfato e vitamina D.

Com exceção do burosumabe, nenhum outro tratamento é capaz de agir na fisiopatologia da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, na atualidade.

## 5. Revisão sistemática da literatura

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

### 5.1. Métodos

#### **Pergunta de pesquisa**

Para a elaboração do relatório, foi definida a seguinte pergunta de pesquisa:

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

A Tabela 5 detalha a estruturação da pergunta de pesquisa através do formato PICOT:

Tabela 5: Formulação da pergunta estruturada pela estratégia PICOT

Elemento	Seleção
População de interesse	Pacientes incompetidos pela hipofosfatemia ligada ao X.
Intervenção estudada	Burosumabe
Comparadores	Tratamento por via oral com fosfato e vitamina D (pediatria) ou placebo / tratamento por via oral com fosfato e vitamina D (adultos)
Desfechos de interesse	Desfechos de eficácia clínica e segurança
Desenho de estudo	Estudos clínicos de fase II ou III, revisões sistemáticas de literatura e metanálises

### Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada ampla busca em bases de dados computadorizadas como o MEDLINE, *The Cochrane Library*, *The Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE até 01 de abril de 2020. As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6: Estratégias de busca / keywords e número de artigos identificados

Base de dados	Estratégia de Busca	N
PubMed	(("burosumab"[All Fields] OR "crysvida"[All Fields]) OR "krn23"[All Fields]) OR "krn 23"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms]	20
LILACS	("burosumab" OR "Crysvida" OR "KRN23" OR "KRN-23")	0
CRD	(burosumab OR Crysvida OR KRN23 OR KRN-23)	1
The Cochrane Library	(burosumab OR Crysvida OR KRN23 OR KRN-23)	0
Embase	'burosumab'/exp OR 'burosumab'	10 5

**Legenda:** CRD = *The Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS = Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; N = número de artigos obtidos

Os bancos de dados foram pesquisados por um revisor usando uma ampla estratégia de pesquisa para maximizar a sensibilidade. As duplicatas foram removidas e os estudos foram selecionados por título / resumo usando os critérios de inclusão / exclusão a seguir para identificar os artigos a serem selecionados. Os textos completos dos artigos identificados na primeira passagem foram, então, avaliados e incluídos, quando atendam aos critérios definidos. Os critérios de inclusão foram:

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

Adicionalmente, todas as referências dos artigos encontrados foram revisadas, a fim de identificar outros estudos relevantes que eventualmente não tivessem sido recuperados pela busca nas bases indexadas.

### Extração de dados

Um formulário específico para extração de dados foi elaborado. Os dados de cada estudo incluído foram extraídos pelo revisor. O nome do primeiro autor e o ano da publicação foram usados como identificadores do estudo. Todos os dados foram extraídos diretamente dos artigos publicados.

### Análise e apresentação dos dados

Os dados foram apresentados de forma descritiva e em tabelas, com avaliação individual dos resultados

de cada estudo, segundo recomendado pelo Ministério da Saúde, na Diretriz de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (55).

#### **Análise da qualidade da evidência**

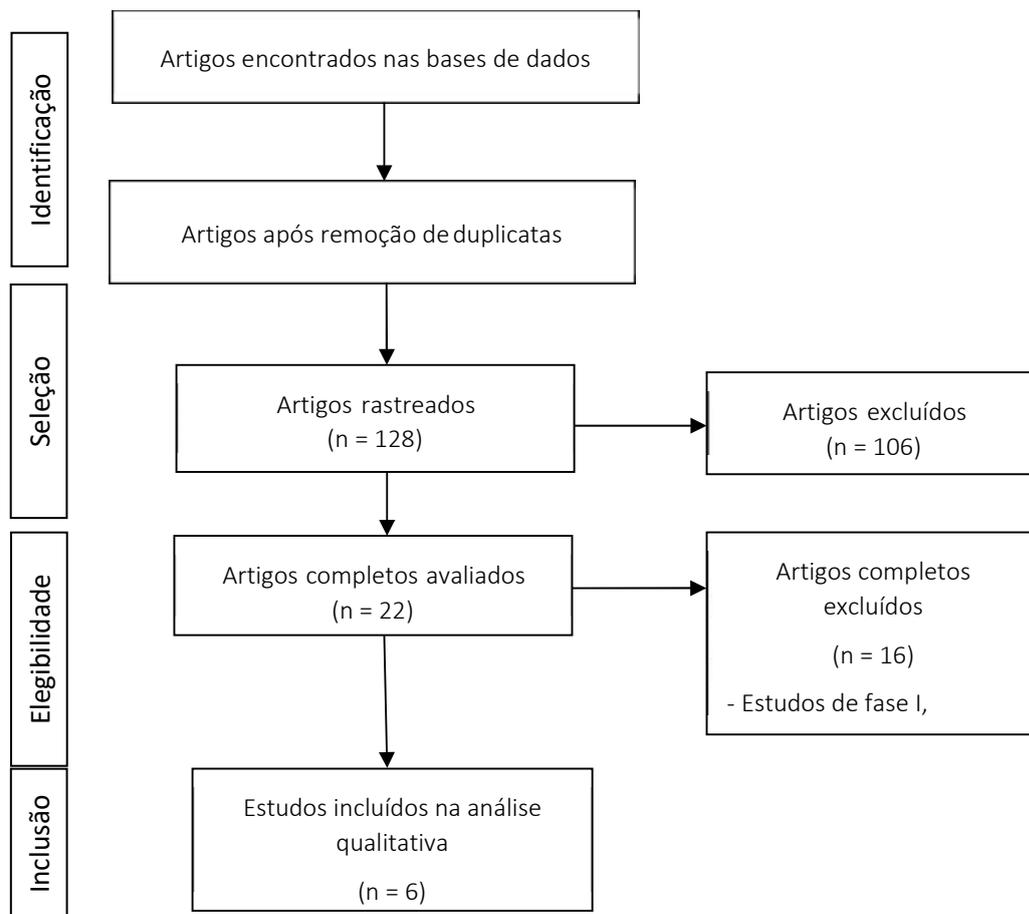
A avaliação da qualidade geral das evidências científicas foi realizada usando o sistema de classificação GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group*) (56).

### **5.2. Resultados da busca de publicações**

No total, 133 estudos foram identificados nas bases de dados pesquisadas, os quais foram rastreados quanto aos critérios de elegibilidade. Desses, 108 foram excluídos por não estarem em conformidade com os critérios de elegibilidade e 5 artigos foram excluídos por se tratar de referências duplicadas. Vinte e dois artigos completos foram submetidos à análise, e 16 foram excluídos por não corresponderem aos critérios de busca. Desta forma, seis artigos de avaliação clínica foram selecionados para análise qualitativa.

A Figura 2 mostra o fluxo de identificação de estudos segundo metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (54).

Figura 2: Fluxograma de seleção dos estudos



Na continuidade deste PTC, serão apresentados os resumos dos estudos selecionados nesta fase.

### 5.3. Resumos dos estudos selecionados – Pacientes Pediátricos

*Imel et al.; Lancet 2019 (CL-301)*

*Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial (57)*

#### Objetivos do estudo

O objetivo deste estudo foi avaliar a melhoria no raquitismo após 40 semanas de tratamento com burosumabe versus tratamento com fosfato e vitamina D em crianças com idade entre 1 e 12 anos com o diagnóstico confirmado de XLH. A eficácia foi avaliada usando a escala RGI-C através de três radiologistas pediátricos, trabalhando de forma cega e independente.

#### Desenho do estudo

Este estudo clínico de fase 3, randomizado e aberto, registrou 61 pacientes com idades entre 1 e 12 anos em 16 centros nos Estados Unidos, Europa, Canadá, Austrália, Japão e Coréia, que comparou a eficácia e segurança de burosumabe (n = 29) versus tratamento com fosfato e vitamina D (n = 32).

Os pacientes do grupo de tratamento com burosumabe receberam uma dose inicial de 0,8 mg/kg

administrada por via subcutânea a cada 2 semanas, com aumentos de dose de até 1,2 mg/kg implementados em 5 pacientes. Os pacientes do braço de tratamento com fosfato e vitamina D receberam o regime padrão local com base em diretrizes de especialistas com otimização contínua pelo médico de cada paciente.

Os critérios de inclusão e exclusão de pacientes, assim como as características da população incluída, podem ser observados na publicação original que acompanhará a documentação de submissão à CONITEC.

### **Desfechos planejados**

#### Endpoint primário:

- Variação do escore de avaliação de gravidade de raquitismo RGI-C (*Radiographic Global Impression of Change*) até a semana 40

#### Endpoints secundários:

- Proporção de participantes com uma pontuação global média no RGI-C  $\geq + 2.0$  (reversão substancial) nas semanas 40 e 64
- Variação do escore global do RGI-C na semana 64
- Variação da pontuação total do RSS nas semanas 40 e 64
- Variação da altura em pé (ou comprimento reclinado em crianças com menos de 2 anos) nas semanas 24, 40 e 64
- Variação dos escores Z de altura para idade nas semanas 24, 40 e 64
- Variação na velocidade de crescimento no pré-tratamento e pós-tratamento nas semanas 40 e 64
- Variação ao longo do tempo das concentrações séricas de fósforo e 1,25(OH)<sub>2</sub>D, da excreção urinária de fósforo e da taxa de filtração glomerular renal de fosfato
- Variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (para participantes com idade  $\geq 5$  anos na visita de triagem) nas semanas 24, 40 e 64

### **Resultados**

#### Avaliação do raquitismo

##### *Pontuações RGI-C*

O estudo alcançou seu objetivo primário, demonstrando que o burosumabe melhorou significativamente o raquitismo em comparação à tratamento com fosfato e vitamina D, mediante avaliação de três radiologistas pediátricos independentes, usando a escala RGI-C. Além disso, foi observada uma reversão substancial (RGI-C  $\geq + 2,0$ ) em 72% dos pacientes que receberam burosumabe, em comparação com 6% dos pacientes que receberam tratamento com fosfato e vitamina D (semana 40). A severidade do raquitismo também foi avaliada usando o sistema de pontuação RSS, que mostrou que os pacientes tratados com burosumabe apresentaram uma melhora de 2,8 vezes no escore de raquitismo em comparação aos pacientes que receberam tratamento com fosfato e vitamina D. Na semana 64, esses números aumentaram para 87% dos pacientes no grupo burosumabe e para 19% nos pacientes do grupo de tratamento com fosfato e vitamina D (OR 34, IC 95% 6 a 206;  $p = 0,0002$ ) (56,57).

##### *Pontuações de RSS*

A variação média do escore total do RSS na semana 40, em relação à linha de base, foi de -2,04 e -0,71 para crianças tratadas com burosumabe e tratamento com fosfato e vitamina D, respectivamente. Os benefícios do burosumabe foram mantidos na semana 64. O conjunto de resultados obtidos para as escalas RGI-C e RSS é apresentado na Tabela 7.

Tabela 7 Imel et al (2019): Variações nos escores das escalas RGI-C e RSS

Desfecho	Efeito do tratamento		Diferença entre grupos burosumabe vs fosfato e vitamina D
	Burosumabe N=29	Fosfato e Vitamina D N=32	
<b>Escore RGI-C (semana 40)</b>			
Média dos MQs	+1,92	+0,77	1,14 (IC95%: 0,83 a 1,45; p<0,0001)
RGI-C ≥+2,0	72%	6%	
<b>Escore RGI-C (semana 64)</b>			
Média dos mínimos quadrados	+2,1	+1,0	1,0 (IC95%: 0,7 a 1,3; p<0,0001)
RGI-C ≥+2,0	87%	19%	
<b>Escore RSS total (semana 40)</b>			
Variação dos mínimos quadrados a partir da linha de base	-2,04	-0,71	-1,34 (IC95%: -1,74 a 0,94; p<0,0001)
<b>Escore RSS total (semana 64)</b>			
Variação dos mínimos quadrados a partir da linha de base	-2,2	-1,0	-1,2 (IC95%: -1,6 a -0,8; P<0,0001)

**Legenda:** MQ = Método dos Mínimos Quadrados; RGI-C = *Radiographic Global Impression of Change* (Impressão Global Radiográfica de Mudança); RSS = *Rickets Severity Score* (Escore de Gravidade do Raquitismo)

#### Alterações na altura, velocidade de crescimento e capacidade de locomoção

O aumento no escore Z de comprimento e altura na semana 64 foi significativamente maior no grupo burosumabe do que no grupo de tratamento com fosfato e vitamina D (variação média de 0,17 vs 0,02; diferença 0,14; IC95% 0,0 a 0,29; p = 0,0490, pela média dos MQ).

A mobilidade foi avaliada com o teste de caminhada de 6 minutos em crianças com pelo menos 5 anos de idade no início do estudo e que foram capazes de concluir o teste. Os pacientes no grupo burosumabe tiveram uma melhora significativamente maior na distância percorrida em relação ao grupo de tratamento com fosfato e vitamina D na semana 64, após o ajuste para diferenças basais (9% para burosumabe vs 2% para tratamento com fosfato e vitamina D; diferença 7%, IC95% 0,01 a 14,52; p = 0,0496).

#### Fósforo sérico

No início do estudo, os pacientes de ambos os grupos do estudo apresentaram níveis séricos de fósforo abaixo do limite mínimo da normalidade. Na semana 40, os níveis séricos de fósforo haviam aumentado acima dos níveis na linha de base nos dois braços, mas apenas os pacientes no braço burosumabe apresentaram níveis séricos de fosfato dentro da faixa normal (Tabela 8). Além disso, houve uma diferença significativa nos valores médios de fosfato sérico entre o grupo burosumabe e a tratamento com fosfato e vitamina D (0,77 mg/dL; p <0,0001). Na semana 64, a diferença nos valores médios de fosfato sérico entre os grupos busorumabe e tratamento com fosfato e vitamina D foi de 0,7 mg / dL; p<0,0001.

Tabela 8 Imel et al (2019): Níveis séricos de fósforo

Desfecho relacionado ao fósforo sérico (mg/dL)	Efeito do tratamento		Diferença entre os grupos Burosumabe vs fosfato e vitamina D
	Burosumab e N=29	Fosfato e Vitamina D N=32	
Linha de base	2,42	2,30	
Média durante o estudo	3,38	2,55	
Média das diferenças a partir da linha de base	1,00	0,23	0,77 (p<0,0001)

Obs.: os níveis normais de fósforo sérico variam entre 2,5 e 4,5 mg/dL

#### Reabsorção glomerular renal de fosfato

Na linha de base, os pacientes nos braços de tratamento com fosfato e vitamina D e burosumabe apresentaram níveis médios da taxa de reabsorção glomerular de fosfato abaixo do limiar inferior da normalidade. Após o início do tratamento e até a semana 40, esses níveis estavam na faixa normal para pacientes pediátricos que receberam burosumabe, enquanto os pacientes pediátricos do grupo do tratamento com fosfato e vitamina D mantiveram-se abaixo do normal. No grupo de tratamento com fosfato e vitamina D, a alteração da filtração glomerular renal de fosfato variou (média de MQ) em 166 mg/dL na semana 40. Por outro lado, no grupo burosumabe, ocorreu uma elevação para 1,19 mg/dL na semana 40 (p <0,0001) e para 1,16 mg/dL na semana 64.

#### 1,25(OH)<sub>2</sub>D sérico

Pacientes nos braços do tratamento com fosfato e vitamina D e burosumabe mostraram aumentos nos níveis séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D e mantiveram esses níveis dentro da faixa normal por 40 semanas.

#### Fosfatase alcalina sérica

A redução da atividade da fosfatase alcalina foi significativamente maior no grupo burosumabe em relação ao grupo de tratamento com fosfato e vitamina D nas semanas 40 e 64. A redução média na semana 40 foi de -24% versus -7% nos grupos burosumabe e tratamento com fosfato e vitamina D (p <0,0001), respectivamente. A redução média na semana 64 foi de -33% versus -5% (p <0,0001), respectivamente.

#### **Segurança e tolerabilidade**

O perfil de segurança observado no uso do burosumabe mostrou-se satisfatório. Não foram relatadas interrupções ou mortes ao longo do tratamento e observaram-se quatro eventos adversos graves, nenhum dos quais foi considerado relacionado ao tratamento: 3 no braço burosumabe e 1 no braço de tratamento com fosfato e vitamina D. No braço burosumabe, 45% dos pacientes tiveram reações no local da injeção e em todos, exceto 1, foram de natureza leve e nenhum foi considerado grave. Além disso, não houve alterações clinicamente significativas nos níveis séricos de cálcio sérico e paratormônio, assim como não ocorreram alterações em exames ultrassonográficos renais.

#### **Conclusão**

Em crianças com XLH, a comparação entre o tratamento com burosumabe versus a tratamento com fosfato e calcitriol mostrou melhorias clínicas significativamente maiores em favor do burosumabe, em especial na melhora do raquitismo, do crescimento e dos parâmetros bioquímicos.

*Carpenter et al.; N Engl J Med 2018 (CL-201)*

*Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia (58)*

#### **Objetivos do estudo**

Avaliar eficácia e segurança do burosumabe no tratamento de hipofosfatemia ligada ao X em pacientes pediátricos e identificar o intervalo de administração ideal baseado em dados de segurança e de farmacodinâmica do medicamento.

### Desenho do estudo

Estudo de fase II, aberto e randomizado, envolvendo 52 pacientes pediátricos (idade de 5 a 12 anos) diagnosticados com HLX. O estudo consistiu em duas visitas de triagem, um período de titulação de 16 semanas, um período de tratamento de 48 semanas e um período de extensão de tratamento de 96 semanas. Os pacientes foram recrutados sequencialmente em coortes definidas pela dose inicial de burosumabe e foram randomizados (1: 1, estratificados por sexo) para o regime de dosagem a cada 2 semanas (Q2W) ou a cada 4 semanas (Q4W). Os critérios de inclusão e exclusão de pacientes, assim como as características da população incluída, podem ser observados na publicação original.

Os grupos Q2W e Q4W foram divididos em subgrupos e randomizados para receber 3 doses crescentes de burosumabe (0,1 mg/Kg, 0,2 mg/Kg e 0,3 mg/Kg). Dessa forma, formaram-se 6 grupos, com as respectivas doses iniciais:

- Q2W (doses quinzenais)
  - Grupo 1 (0,1 mg/Kg);
  - Grupo 2 (0,2 mg/Kg);
  - Grupo 3 (0,3 mg/kg)
- Q4W (doses mensais)
  - Grupo 1 (0,2 mg/Kg);
  - Grupo 2 (0,4 mg/Kg);
  - Grupo 3 (0,6 mg/kg)

A dose de burosumabe foi ajustada para atingir o valor-alvo do fósforo sérico (3,5 a 5,0 mg/dL) no pico do efeito farmacodinâmico (2 semanas após a injeção); os ajustes ocorreram, se necessário, a cada 4 semanas em incrementos de 0,3 mg/kg.

### Desfechos planejados

#### Endpoints primários

- Alteração da severidade do raquitismo, medida pela pontuação total do RSS, a partir da linha de base

#### Endpoints secundários

- Alteração da severidade do raquitismo, medida pelos escores RSS de joelho e punho, a partir da linha de base
- Alteração da aparência radiográfica de raquitismo, conforme medido pelo RGI-C, a partir da linha de base
- Crescimento (altura em pé, comprimento sentado, comprimento do braço e comprimento da perna)
- Capacidade de andar (teste de caminhada de seis minutos [TC6M])
- Escores de incapacidade funcional e dor pelo instrumento POSNA-PODCI (*Pediatric Orthopedic Society of North America - Pediatric Outcomes Data Collection Instrument*)
- Principais medidas bioquímicas:
  - Níveis séricos de fósforo sérico e 1,25(OH)<sub>2</sub>D
  - Taxa de filtração glomerular renal de fósforo
- Os biomarcadores ósseos incluíam o N-propeptídeo-protocolágeno tipo 1 (P1NP), o telopeptídeo reticulado no terminal carboxílico do colágeno tipo I (CTX), a fosfatase alcalina total e a fosfatase alcalina específica do osso

## Resultados em parâmetros de qualidade de vida

### Escore de gravidade do raquitismo (RSS)

O tratamento com burosumabe reduziu significativamente a gravidade do raquitismo em todos os grupos de tratamento. No grupo Q2W, a soma dos escores do RSS foi reduzida em 61% na semana 40 (-1,06; EP  $\pm 0,110$ ;  $p < 0,0001$ ) e em 58% na semana 64 (-1,00; EP  $\pm 0,110$ ;  $p < 0,0001$ ). No grupo Q4W, os escores do RSS para o punho foram reduzidos no grupo Q2W em 76% na semana 40 (-0,44; EP  $\pm 0,046$ ];  $p < 0,0001$ ) e em 56% na semana 64 (-0,30; EP  $\pm 0,057$ ;  $p < 0,0001$ ). Ainda nesse grupo, os escores do RSS para o joelho foram reduzidos em 52% na semana 40 (-0,63; EP  $\pm 0,099$ ;  $p < 0,0001$ ) e em 59% na semana 64 (-0,70; EP  $\pm 0,087$ ;  $p < 0,0001$ ).

### Escores da escala RGI-C (Radiographic Global Impression of Change)

As pontuações médias globais do RGI C para o punho e o joelho nas semanas 40 e 64 foram +1,4 em todos os grupos e nos dois regimes de tratamento ( $p < 0,0001$ ). Os valores médios globais de RSS nas semanas 40 e 64 foram +1,7 (IC95% +1,48 a +1,84) e +1,6 (IC95% +1,34 a +1,78), respectivamente. Para os punhos, as variações dos escores foram +1,54 ( $\pm 0,917$ ) e +1,60 ( $\pm 0,975$ ) nas semanas 40 e 64; para os joelhos as variações foram +1,47 ( $\pm 0,776$ ) e +1,55 ( $\pm 0,752$ ) nas semanas 40 e 64, respectivamente.

A diferença estimada entre os regimes Q2W e Q4W nas médias dos escores globais do RGI C foram de +0,19 (IC 95% -0,12 a 0,51) na semana 40 e 0,02 (IC 95% -0,34 a 0,29) na semana 64. Esses resultados demonstram melhora nos sinais radiográficos do raquitismo após 40 e 64 semanas de tratamento com burosumabe em relação aos escores da linha de base.

### Reversão e Reversão Substancial do raquitismo

A reversão e a reversão substancial do raquitismo foram definidas como variações maiores ou iguais a 1,0 e 2,0, respectivamente, nos escores globais da escala RGI-C. A reversão do raquitismo foi observada em 88,5% dos pacientes na semana 40 e em 80,8% dos pacientes na semana 64. No subgrupo que apresentava a graduação mais elevada de RSS na linha de base, a reversão do raquitismo foi observada em 100% dos pacientes na semana 40 e na semana 64. No subgrupo RSS mais baixo, a reversão do raquitismo foi observada em 66,7% dos pacientes na semana 40 e em 44,4% na semana 64.

Houve reversão substancial do raquitismo em 53,8% dos pacientes na semana 40 (Q2W: 69,2%, Q4W: 38,5%) e em 53,8% dos pacientes na semana 64 (Q2W: 57,7%, Q4W: 50,0%). No subgrupo com escore RSS mais alto, foi observada uma reversão substancial do raquitismo em 73,5% dos pacientes na semana 40 (Q2W: 94,1%, Q4W: 52,9%) e em 76,5% dos pacientes na semana 64 (Q2W: 82,4%, Q4W: 70,6%) No subgrupo RSS mais baixo, observou-se uma reversão substancial do raquitismo em 16,7% dos pacientes (Q2W: 22,2%, Q4W: 11,1%) na semana 40 e 11,1% na semana 64 (Q2W: 11,1%, Q4W: 11,1%).

### Varição da altura

O tratamento com burosumabe por 64 semanas aumentou significativamente a velocidade de crescimento. Em termos gerais, a velocidade média de crescimento aumentou de 5,35 cm/ano (DP  $\pm 1,280$ ) na linha de base para 5,91 cm/ano ( $\pm 1,354$ ) (+ 10%,  $p = 0,0376$ ). A média do escore Z para a altura em pé aumentou de 1,89 ( $\pm 0,996$ ) na linha de base para 1,73 ( $\pm 1,002$ )<sup>21</sup> na semana 64, significando uma variação de 0,15 (EP 0,039;  $p < 0,0001$ ).

### Capacidade de caminhar

O tratamento com burosumabe aumentou significativamente a mobilidade, conforme avaliado pelo teste da caminhada de 6 minutos (TC6M). No geral, a distância percorrida no TC6M aumentou de uma média de 483 m na linha de base para 530 m na semana 64 (+46,63 m; EP  $\pm 6,484$ ];  $p < 0,0001$ ). O resultado mostrou-se melhor no grupo Q2W em relação ao grupo Q4W

---

<sup>21</sup> Nota: um escore Z mais elevado mostra um maior distanciamento em relação ao valor médio, portanto menos normal em relação à média de altura para a idade e sexo do indivíduo

### Incapacidade Funcional e Dor

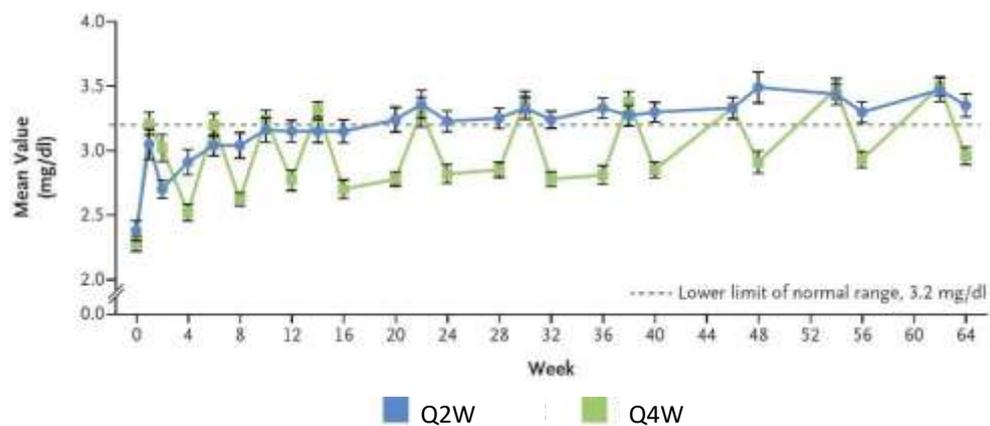
O tratamento com burosumabe por 64 semanas melhorou significativamente a capacidade funcional dos pacientes e diminuiu a dor, conforme avaliado pelo instrumento POSNA PODCI. Na semana 64, foram observados aumentos nas pontuações médias da escala para extremidades superiores (+2,55; EP±0,633;  $p < 0,0001$ ), funcionamento físico (+8,79; EP ±1,820;  $p < 0,0001$ ), dor / desconforto (+6,67; EP ±1,773;  $p = 0,0002$ ), felicidade (+2,76; EP ±1,355;  $p = 0,0419$ ) e Função Global (+7,37; EP ±1,666;  $p < 0,0001$ ). O aumento médio na escala de mobilidade não foi significativo (+1,99; EP ±1,695;  $p = 0,2411$ ).

### **Resultados em parâmetros bioquímicos**

#### Fósforo sérico

As elevações dos níveis séricos de fósforo foram significativas em cada mensuração do estudo ( $p \leq 0,001$ ) no geral e em ambos os grupos de doses individualmente. O padrão de alterações nos níveis séricos de fósforo diferiu entre os grupos Q2W e Q4W, refletindo a diferença no intervalo de doses (Figura 9).

*Figura 3 Carpenter et al (2019): Variação dos níveis séricos de fósforo*



**Legenda:** Q2W = aplicações a cada 2 semanas; Q4W = aplicações a cada 4 semanas

No grupo Q2W, os níveis séricos médios de fósforo aumentaram ao longo do tempo de 2,38 (DP ±0,405) mg/dL na linha de base para 3,30 (±0,396) mg/dL na semana 40, para 3,35 (±0,445) mg/dL na semana 64, atingindo a faixa normal à medida que a dose foi titulada. Os aumentos médios no fósforo sérico foram de 42% na semana 40 (+0,92; EP ±0,480 mg/dL) e 44% na semana 64 (+0,99; EP ±0,502 mg/dL).

Quase todos os pacientes (94,2%) apresentaram níveis séricos de fósforo dentro da faixa normal (3,2 a 6,1 mg/dL). O grupo que usou o intervalo Q2W obteve níveis normais e constantes de fósforo sérico.

#### Fosfatase alcalina sérica

O tratamento com burosumabe diminuiu significativamente os níveis séricos médios de fosfatase alcalina nos pacientes em ambos os grupos de tratamento Q2W ( $p < 0,001$ ) e Q4W ( $p = 0,002$ ). Na semana 64, os níveis séricos médios gerais de fosfatase alcalina diminuíram em 90 U/L, equivalente a -20%, em relação às concentrações na linha de base.

#### Reabsorção glomerular renal de fosfato

O tratamento com burosumabe aumentou significativamente a taxa de reabsorção glomerular renal de fosfato em ambos os grupos, atingindo valores médios que estavam acima do limiar inferior do valor de referência (2,6 a 4,4 mg/dL) já na 6ª semana de tratamento no grupo Q2W e na 2ª semana no grupo Q4W. Na semana 64, 90,5% dos pacientes do grupo Q2W (19/21) e 70,0% dos pacientes do grupo Q4W apresentaram taxas de reabsorção dentro do intervalo de referência.

### 1,25(OH)<sub>2</sub>D

O tratamento com burosumabe aumentou significativamente os níveis séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D nos dois grupos do estudo, atingindo níveis normais de 41,3 a 59,6 pg/mL (78% de elevação em relação à linha de base) na semana 64.

### P1NP e CTx

P1NP, um marcador de formação óssea, e CTx, um marcador de reabsorção óssea, aumentaram durante o estudo. As concentrações séricas médias de P1NP aumentaram de 791 (DP ±216) ng/mL na linha de base para 1033 (±282) ng/mL na semana 40 (alteração média: + 37,1%) e para 931 (±312) ng/mL na semana 64 (variação média: + 20,0%). As concentrações séricas médias de CTx aumentaram de 2,16 (±0,658) ng/mL na linha de base para 2,98 (±0,851) ng/mL na semana 40 (alteração média: + 43,1%) e para 3,09 (±0,937) ng/mL na semana 64 (variação média: +49,6%).

### **Segurança / Tolerabilidade**

A segurança e tolerabilidade do burosumabe no estudo CL201 em até 64 semanas são relatadas aqui; os eventos adversos relatados nas informações em bula para pacientes pediátricos cobrem um período de tempo mais longo (média de 108 semanas [intervalo de 40,9 a 150,0]). Não foram demonstradas alterações clinicamente significativas a partir da linha de base para ou entre os grupos de tratamento para os valores séricos de cálcio, paratormônio, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, creatinina, amilase, parâmetros hematológicos ou exame de urina. Não houve relatos de hiperfosfatemia, mortes ou descontinuações.

Todos os 52 pacientes (100%) apresentaram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento durante o estudo. Os EAs mais frequentes (> 30% de incidência) foram cefaleia (65,4%), tosse (53,8%), nasofaringite (48,1%), dor nas extremidades (46,2%), vômitos (42,3%), reação no local da injeção (40,4%), infecção do trato respiratório superior (40,4%), artralgia (38,5%), eritema no local da injeção (38,5%), febre (36,5%) e dor orofaríngea (32,7%). Esses EAs foram de gravidade leve ou moderada.

Na maioria dos casos das reações no local da injeção, a duração do evento foi de aproximadamente 1 a 2 dias e a maioria dos pacientes que experimentaram reação no local da injeção teve apenas uma ou duas ocorrências. As reações no local da injeção não foram associadas a nenhuma reação grave de hipersensibilidade e geralmente se manifestavam como uma irritação localizada.

Um paciente apresentou um evento adverso grave de pirexia e mialgia, levando à hospitalização que foi avaliada como moderada em gravidade e possivelmente relacionada ao burosumabe; os eventos foram resolvidos dentro de 1 dia para pirexia e 1 semana para mialgia, e o paciente permaneceu em tratamento

### **Conclusão**

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

### *Whyte et al.; Lancet Diabetes Endocrinol 2019 (CL-205)*

*Efficacy and safety of burosumab in children aged 1–4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial (59)*

### **Objetivos do estudo**

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

### **Desenho do estudo**

Este foi um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, de braço único, em crianças de 1 a 4 anos de idade

com XLH (*naive*<sup>22</sup> ou que tinham feito uso de tratamento com fosfato e vitamina D), envolvendo o uso de burosumabe por via SC uma vez a cada duas semanas, por um total de 64 semanas.

Todos os pacientes receberam burosumabe na dose inicial de 0,8 mg/kg e a dose podia ser aumentada para 1,2 mg/kg a qualquer momento, com base nos seguintes critérios de ajuste: 1) 2 medições consecutivas de fósforo sérico abaixo da faixa normal (3,2 mg/dL a 6,1 mg/dL); 2) o fósforo sérico elevar em níveis inferiores a <0,5 mg/dL em relação à linha de base; e 3) o paciente não ter perdido uma dose do medicamento do estudo, o que justificaria a diminuição do fósforo sérico.

Os critérios de inclusão e exclusão de pacientes, assim como as características da população incluída, podem ser observados na publicação original.

### **Desfechos planejados**

#### Endpoint primário:

- Variação nos níveis de fósforo sérico na semana 40 em relação à linha de base

#### Endpoints secundários:

- Variação da pontuação total do RSS na semana 40 em relação à linha de base
- Variação no raquitismo, avaliada pela pontuação global do RGI-C na semana 40
- Alteração nas anormalidades esqueléticas dos membros inferiores, incluindo *genu varum*<sup>23</sup> e *genu valgus*<sup>24</sup>, conforme determinado pela pontuação do RGI-C na semana 40
- Alteração do comprimento / altura de decúbito vertical da linha de base para os pontos de tempo do estudo pós-tratamento em cm, escores z da altura para a idade e percentis com base na idade e no sexo
- Alteração e alteração percentual da linha de base ao longo do tempo na fosfatase alcalina sérica

### **Resultados**

#### Avaliação de raquitismo

##### *Escore RSS*

A pontuação total do RSS na semana 40 foi reduzida em 59%, com uma variação da média dos MQ de -1,7 (IC95% -2,03 a -1,44). As médias dos escores totais do RSS foram de 2,9 (DP ±1,37) na linha de base e 1,2 (IC95% 0,87 a 1,46) na semana 40.

Os escores do RSS para o punho foram reduzidos em 59% (-0,77; EP ±0,101; p <0,0001) na semana 40. Os escores do RSS para o joelho foram reduzidos em 58% (-0,96, EP ±0,057; p <0,0001) na semana 40.

##### *Escore RGI-C*

O tratamento com burosumabe por 40 semanas resultou em melhora significativa do raquitismo, conforme avaliado pelos escores do RGI-C. Todos os pacientes tratados apresentaram escores globais de RGI-C ≥ +2, demonstrando uma reversão substancial do raquitismo. As médias dos escores RGI-C na semana 40 foram [+2,3 (EP ±0,08)] para a avaliação global, [+2,3 (±0,11)] para avaliação do punho e [+2,2 (±0,15)] para a avaliação de joelho (p <0,0001 para todos, modelo ANCOVA). Os valores máximos para a pontuação do RGI-C em termos globais, punho e joelho foram +2,7; desta forma nenhum paciente teve uma pontuação de +3, o que indicaria a reversão completa ou quase completa do raquitismo.

#### Crescimento / Altura

Todos os pacientes tiveram aumentos na altura / comprimento na semana 40 em relação à linha de base. A mediana da alteração foi de 4,1 cm (variando de 0,1 cm a 9,4 cm).

---

<sup>22</sup> *Naive* = paciente nunca exposto antes a tratamento

<sup>23</sup> *Genu varum*: deformação dos membros inferiores caracterizada por uma curvatura de concavidade interna da coxa e da perna, com saliência do joelho para fora

<sup>24</sup> *Genu valgus*: deformação dos membros inferiores caracterizada por um desvio para fora da perna com saliência, para dentro, do joelho, formando entre a coxa e a perna um ângulo aberto, com projeção do pé para fora

### Fosfatase alcalina sérica

Foi observada uma redução significativa nos níveis médios de fosfatase alcalina sérica na primeira avaliação após o início do tratamento. Na semana 4, os níveis médios foram 468 (DP  $\pm$ 136,6) U/L (variação média: 12,5%), com significância estatística ( $p = 0,0003$ , modelo GEE<sup>25</sup>). Esses níveis diminuíram ainda mais nas avaliações seguintes, para 389 ( $\pm$ 84,2) U/L na semana 20 (alteração média: -24,8%) e para 335 ( $\pm$ 87,6) U/L na semana 40 (-36,3%), todas com significância estatística ( $p < 0,0001$ ).

### Fósforo sérico

O tratamento com burosumabe aumentou rápida e significativamente os níveis séricos médios de fósforo, alcançando concentrações acima do limite inferior da normalidade em todos os momentos. Na semana 40, as concentrações séricas médias de fósforo foram de 3,47 (DP  $\pm$ 0,485) mg/dL, representando um aumento de 0,96 ( $\pm$ 0,439) mg/dL entre a linha de base e a semana 40. Nenhum paciente apresentou níveis séricos de fósforo acima do limite superior do normal (6,1 mg/dL).

### **Segurança / Tolerabilidade**

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

Até o ponto de corte (46 semanas), nenhum paciente interrompeu o tratamento ou o estudo devido a EAs ou qualquer outro motivo, e nenhum paciente morreu. Todos os 13 pacientes apresentaram pelo menos 1 EA, sendo todos leves ou moderados (Grau 1 ou 2), com exceção de uma alergia alimentar de Grau 3 considerada não relacionada ao medicamento do estudo. Os EAs mais frequentes (>30% de incidência) foram: tosse (76,9%), febre (61,5%), infecção do trato respiratório superior (53,8%), vômitos (46,2%), rinorreia (38,5%), diarreia (30,8%) e faringite estreptocócica (30,8%).

Cinco pacientes (38,5%) tiveram 9 EAs relacionados ao tratamento por distúrbios no local de injeção. Um paciente apresentou artralgia, dor óssea, náusea e dor nas extremidades. Outro paciente apresentou eritema no local da injeção. Aumentos do nível sérico de paratormônio foram observados em um paciente de cada grupo. Nenhuma reação no local de injeção foi considerada grave e todas foram resolvidas em 1 ou 2 dias sem tratamento.

### **Conclusão**

Neste estudo de fase II em crianças de um a quatro anos de idade, o burosumabe foi capaz de elevar as concentrações séricas de fósforo e  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , reduzir o nível sérico de fosfatase alcalina e melhorar significativamente os escores de gravidade do raquitismo avaliados pelo RSS e RGI-C. Ainda, exibiu bom perfil de toxicidade e semelhante ao descritos em outros estudos, reiterando assim sua eficácia e segurança no tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X.

## 5.4. Resumos dos estudos selecionados – Pacientes adultos

### *Insogna et al.; J Bone Miner Res. 2018 (CL-303)*

*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 (60)*

### **Considerações sobre o desenho do estudo**

Não há ensaios clínicos randomizados controlados avaliando o uso de fosfato e vitamina D em adultos com XLH, assim não há consenso sobre o uso do tratamento com fosfato e vitamina D em adultos com XLH (26,42). O risco de complicações graves como hipercalcemia, nefrocalcinose, insuficiência renal e

---

<sup>25</sup> *Generalized Estimating Equations*. Hardin J & Hilbe J, London: Chapman and Hall/CRC, 2003

hiperparatireodismo faz com que o uso de fosfato oral e vitamina D ativa seja limitado a situações específicas. O perfil de risco benefício do uso de fosfato oral e vitamina D no tratamento de adultos com XLH não foi avaliado em nenhum estudo clínico controlado até a presente data. Sua utilização ou não como prática clínica varia de serviço a serviço e sempre avaliando o perfil de risco-benefício para cada paciente, portanto não podendo ser considerado como tratamento padrão. Por não ser considerado tratamento padrão, para padronizar os grupos no estudo CL303, o grupo comparador utilizou placebo, e os pacientes que estavam em tratamento com fosfato e vitamina D passaram por um período de *washout* de 2 semanas antes de entrar no estudo. O desenho do estudo foi validado pela Agência Regulatória Americana, FDA, antes de ser iniciado.

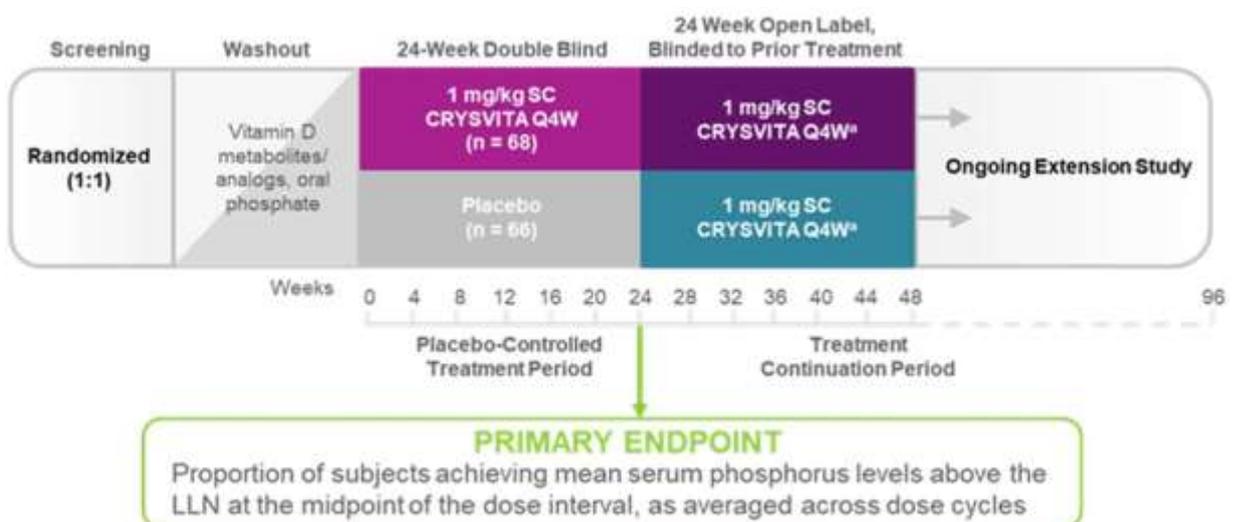
### Objetivos do estudo

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

### Desenho do estudo

Este foi um estudo de Fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, aberto, multicêntrico, com períodos de extensão do tratamento, que avaliou a eficácia e a segurança de burosumabe em pacientes adultos com XLH. Os pacientes elegíveis foram randomizados 1:1 para receber burosumabe por via SC na dose de 1 mg/Kg (arredondado para os 10 mg mais próximos) ou placebo, a cada 4 semanas. Após a semana 24, os pacientes entraram em um período de continuação do tratamento até a semana 48, no qual aqueles que haviam sido randomizados para receber o burosumabe continuaram o tratamento, enquanto aqueles que estavam recebendo placebo passaram a receber burosumabe (Figura 4).

Figura 4 Insogna et al (2018): Desenho do estudo CL303



### População do estudo

Os pacientes incluídos neste estudo tinham uma média de idade de 40 (DP ±12,2) anos e 65% eram mulheres. O tempo médio desde o diagnóstico de XLH foi semelhante nos dois grupos de tratamento, sendo de 31,4 (±15,6) anos (a idade média ao diagnóstico foi de 9 anos de idade, aproximadamente). 94,8% dos pacientes apresentaram mutações no *PHEX* classificadas como patogênicas. Os demais dados sobre os pacientes e os critérios de inclusão e exclusão podem ser observados na publicação original.

A maioria dos pacientes (90,3%) vinha recebendo terapia com fosfato oral e metabólitos ativos de vitamina D ou análogos antes de se inscrever no estudo. Pequenas porcentagens de pacientes receberam apenas fosfato (3,0%) ou apenas vitamina D (4,5%).

Na linha de base (início do estudo), a maioria dos pacientes (71,6%) apresentou escore >6 na escala de pior dor do questionário BPI (dor severa). Aproximadamente 67,9% dos pacientes estavam recebendo medicação para dor, sendo 67,2% com anti-inflamatórios não esteroidais e 22,4% com opioides.

Anormalidades radiográficas eram evidentes e prevalentes na população estudada, apesar do tratamento com fosfatos orais e/ou vitamina D. A maioria dos pacientes (94,0%) apresentava arqueamentos ósseos, nas extremidades superiores (87,3% dos pacientes) e inferiores (85,8% dos pacientes). No geral, 68,7% dos pacientes haviam sido submetidos a uma cirurgia ortopédica, mais comumente a osteotomia. A entesopatia estava presente em quase todos os pacientes (99,3%) e uma porcentagem substancial de pacientes apresentava evidências de fraturas prévias curadas (59,0%) e/ou pseudofraturas (34,3%). Além disso, uma grande porcentagem de pacientes apresentou fraturas ativas (11,9%) e/ou pseudofraturas ativas (47,0%), predominantemente nos ossos de sustentação de peso das extremidades inferiores. Além disso, 63,4% dos pacientes tinham histórico de osteoartrite.

### **Desfechos avaliados**

#### Endpoint primário:

- Porcentagem de pacientes que atingiam níveis séricos médios de fósforo acima do limite mínimo da normalidade

#### Endpoints secundários:

- Variação no escore de pior dor do BPI, bem como no escore de rigidez e função física do WOMAC
- Desfechos de segurança incluíram o seguinte: incidência, frequência e gravidade de EAs
- Análises de *endpoints* primários e secundários foram realizadas usando dados até a Semana 48

### **Resultados**

#### Escore de pior dor da escala BPI

Conforme mostra a Figura 5, entre a linha de base e a semana 24, a mudança média dos MQ para o escore BPI de pior dor foi de -0,8 (EP  $\pm$ 0,21) no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe e -0,3 ( $\pm$ 0,22) no grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe. A diferença absoluta entre os grupos de tratamento foi de -0,5 ( $\pm$ 0,28;  $p = 0,0919$ ). Na semana 48, a alteração média dos MQ foi de -1,1 ( $\pm$ 0,22) no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe e de -1,5 ( $\pm$ 0,23) no grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe. Em uma análise *ad hoc*, a alteração média dos MQ entre a Semana 24 e a Semana 48 para o grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe foi de -1,2 ( $\pm$ 0,22) (IC95%: 1,61 a -0,76;  $p < 0,0001$ ).

Para pacientes com fraturas ou pseudofraturas ativas na linha de base, a alteração média dos MQ na semana 24 foi de -0,92 (EP  $\pm$ 0,31) no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe e -0,35 ( $\pm$ 0,26) no grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe. Na semana 48, essa alteração foi de -1,02 ( $\pm$ 0,36) no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe e de -1,67 ( $\pm$ 0,3) no grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe.

Para pacientes sem fraturas ou pseudofraturas ativas na linha de base, a alteração média dos MQ na semana 24 foi de -0,71 ( $\pm$ 0,26) no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe e -0,35 ( $\pm$ 0,36) no grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe. Na semana 48, essa alteração foi de -1,13 ( $\pm$ 0,24) no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe e de -1,34 ( $\pm$ 0,35) no grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe.

#### Escore da escala de Função do WOMAC

Na semana 24, a alteração média dos MQ para os escores de WOMAC Função foi -3,1 ( $\pm$ 2,55) no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe e 1,8 ( $\pm$ 2,72) no grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe, resultando em uma diferença média dos MQ de -4,9 ( $\pm$ 2,48) ( $p = 0,0478$ ; sendo  $p \leq 0,025$  necessário para significância). Na semana 48, a variação média dos MQ foi de -7,8 ( $\pm$ 2,15) no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe e -6,4 ( $\pm$ 2,85) no grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe.

#### Escore da escala de Rigidez do WOMAC

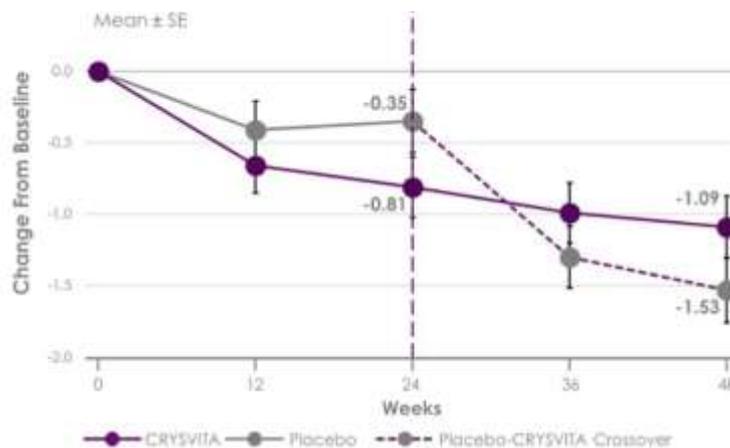
Na semana 24, a mudança média dos MQ para o escore de rigidez da escala WOMAC foi de -7,9 ( $\pm$ 3,03) no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe e 0,5 ( $\pm$ 3,14) no grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe, resultando em uma

diferença média dos MQ - 8,3 ( $\pm 3,25$ ) ( $p = 0,0106$ ; sendo  $p \leq 0,0167$  necessário para significância). Na semana 48, a alteração média dos MQ foi de -16,0 ( $\pm 3,32$ ) no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe e -15,3 ( $\pm 3,54$ ) no grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe.

#### Cicatrização de Fraturas ativas / Pseudofraturas

No início do estudo, os pacientes do grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe apresentaram 14 fraturas ativas e 51 pseudofraturas ativas, e os pacientes do grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe apresentaram 13 fraturas ativas e 78 pseudofraturas ativas. O resultado do tratamento com burosumabe pode ser observado na Figura 6.

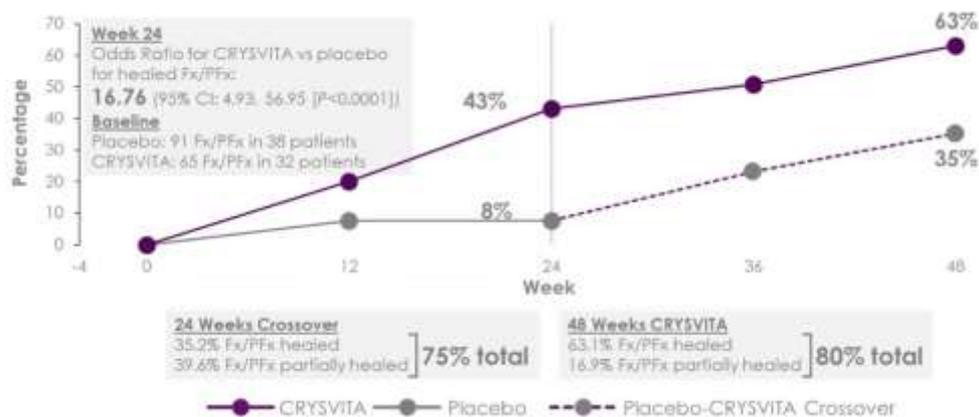
Figura 5 Insogna et al (2018): Variação nos escores da escala de pior dor do BPI



#### Biomarcadores de formação e reabsorção óssea

Neste estudo, os aumentos das concentrações séricas de P1NP e de CTx foram significativamente maiores no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe na semana 24 ( $P < 0,0001$ ), mas também mostraram elevação no grupo placebo  $\rightarrow$  burosumabe da semana 24 à semana 48.

Figura 6 Insogna et al (2018): Taxas de cura em fraturas ativas e pseudofraturas



#### Fósforo sérico

94,1% dos pacientes no grupo burosumabe  $\rightarrow$  burosumabe atingiu níveis séricos de fósforo acima do limite mínimo da normalidade nos pontos médios dos intervalos de dose até a Semana 24, em comparação com apenas 7,6% dos pacientes no grupo placebo ( $P < 0,0001$ ). Nesse grupo, o aumento das

concentrações séricas de fósforo atingiu a normalidade já na semana 1 e lá permaneceu durante todo o período de tratamento. No grupo placebo → burosumabe, as concentrações de fósforo não mudaram notavelmente até que os pacientes mudaram para o tratamento com burosumabe na semana 24, permanecendo na normalidade até a semana 48.

### **Segurança e Tolerabilidade**

No geral, os EAs mais comumente observados ( $\geq 15\%$ ) nos grupos usando burosumabe foram artralgia (23,9%), nasofaringite (22,4%), dor de cabeça (20,1%) e dor nas costas (16,4%).

Durante o período de extensão do tratamento, um total de 13 pacientes apresentou EAs graves: 8 no grupo placebo → burosumabe (pré-síncope, palpitações, artralgia, estenose da coluna cervical, diminuição da amplitude de movimento articular, doença periodontal, pseudoartrose e hematoma subdural) e 5 pacientes do grupo burosumabe → burosumabe (coletíase, colite, náusea / vômito pós-operatório, mielopatia / estenose da coluna vertebral e dor musculoesquelética). Nenhum dos EAs graves foi avaliado como relacionado ao medicamento do estudo ou que tenha causado a interrupção do tratamento, assim como não houve risco de vida ou morte.

EAs relacionados à mineralização ectópica (Grau 1 ou 2) foram relatados em 6,7% dos pacientes (4 do grupo burosumabe → burosumabe e 5 do grupo placebo → burosumabe). Nenhuma mineralização ectópica clinicamente relevante foi evidente com base nos resultados do ultrassom renal. Também não houve nenhum caso de aumento do escore de nefrocalcinose, do cálcio urinário, alterações clinicamente significativas nos níveis de paratormônio ou diminuição da função renal. O tratamento com burosumabe não resultou em alterações cardiovasculares clinicamente significativas em nenhum parâmetro de ecocardiograma ou eletrocardiograma até 48 semanas de tratamento.

### **Conclusão**

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

*Portale et al.; Calcified Tissue Intern, 2019*

*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 (61)*

### **Objetivos do estudo**

Este estudo é uma extensão do realizado por Insogna *et al.* (2018) (61). Os 134 adultos com XLH tiveram seu tratamento continuado após a semana 24, até a semana 48, na dose de 1 mg/kg. O grupo que usou o burosumabe continuou o uso, enquanto o grupo tratado com placebo passou a receber burosumabe a partir da semana 24, na mesma dose do outro grupo. Os dados da população e os critérios de inclusão e exclusão seguiram os mesmos princípios do estudo inicial.

### **Resultados**

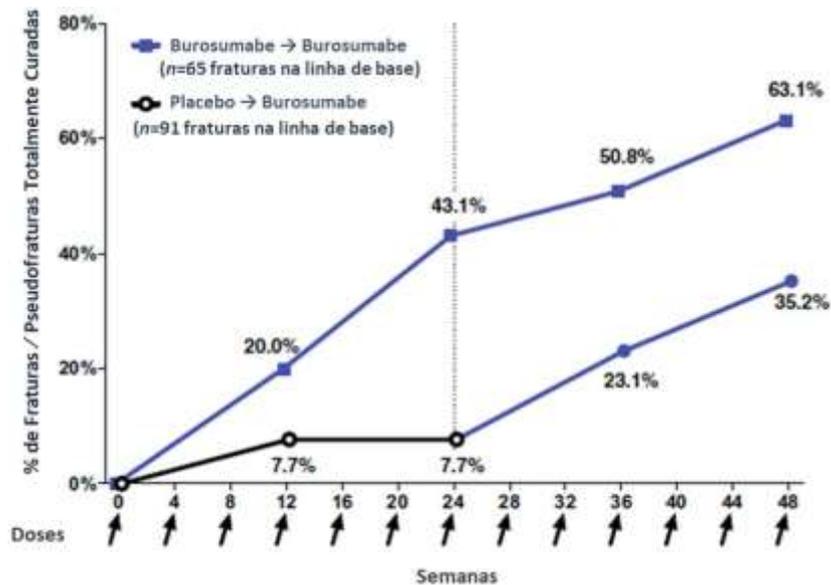
Os efeitos metabólicos do burosumabe nos dois grupos são apresentados na Figura 8, mostrando a correção de todos os parâmetros até níveis fisiológicos normais desde o início do estudo no grupo burosumabe → burosumabe e após a 24ª semana o grupo placebo → burosumabe.

No grupo tratado com burosumabe, a proporção de fraturas totalmente cicatrizadas no grupo de tratamento continuado foi de 20,0%, 43,1%, 50,8% e 63,1% nas semanas 12, 24, 36 e 48, respectivamente. Na semana 48, 80,0% das fraturas e pseudofraturas observadas na linha de base foram curadas totalmente (63,1%) ou parcialmente (16,9%); 9,2% não foram cicatrizados e 10,8% não foram avaliados porque não foram obtidas as radiografias de acompanhamento.

No grupo que iniciou o tratamento com placebo, 38 (57,6%) apresentaram um total de 91 fraturas não cicatrizadas (n=13) ou pseudofraturas (n=78). Durante a administração do placebo, apenas 7,7% das

fraturas e pseudofraturas foram totalmente curadas nas semanas 12 e 24. Após a transição para o burosumabe, 23,1% e 35,2% das fraturas e pseudofraturas foram totalmente curadas nas semanas 36 e 48, respectivamente. Na semana 48, 74,8% das fraturas e pseudofraturas observadas na linha de base foram curadas totalmente (35,2%) ou parcialmente (39,6%); 12,1% não foram cicatrizados e 13,2% não foram avaliados porque não foram obtidas as radiografias de acompanhamento (Figura 7).

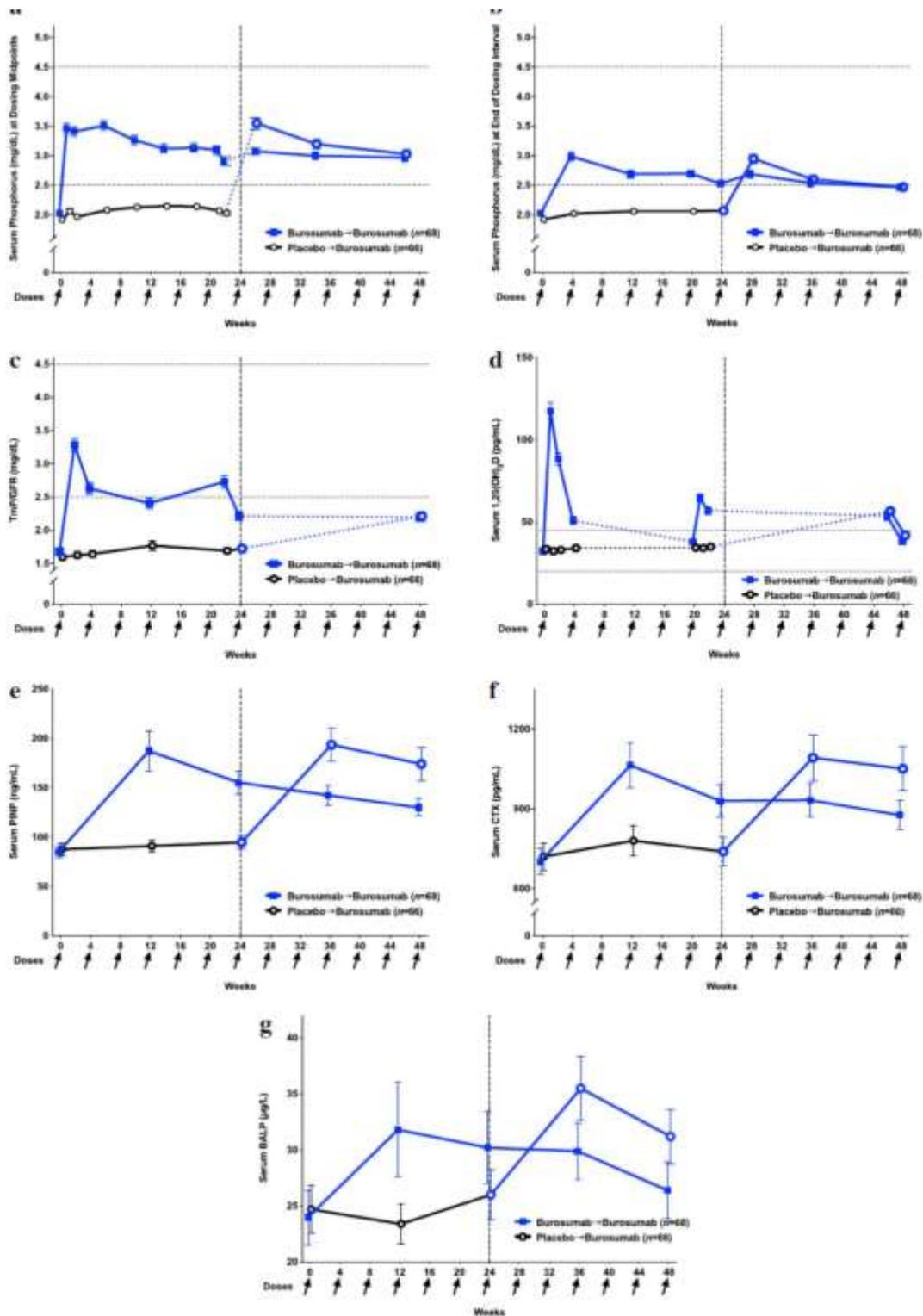
Figura 7 Portale et al (2019): Proporção de fraturas e pseudofraturas curadas



Em relação aos desfechos reportados pelos pacientes (PROs), o tratamento com burosumabe por 48 semanas foi associado a uma melhoria sustentada nos escores dos PROs relacionados à rigidez, dor e função física e distância total percorrida em 6 minutos. As melhorias observadas na semana 48, em relação à linha de base, foram significativas ( $p < 0,001$ ) para rigidez WOMAC (média dos MQ  $\pm$  EP:  $-16,03 \pm 3,315$ ) e comprometimento da função física WOMAC ( $-7,76 \pm 2,146$ ), onde escores mais baixos representam melhor saúde. Rigidez grave ou extrema ao acordar foi relatada por 63% dos participantes na linha de base, tendo diminuído 45% na semana 24 e para 27% na semana 48. Rigidez grave ou extrema no final do dia foi relatada por 54% dos participantes na linha de base, tendo diminuído para 31% na semana 24 e 26% na semana 48. Também foram observadas melhorias na semana 48, em relação à linha de base, para o escore *BPI Worst Pain* (média dos MQ  $\pm$  EP:  $-1,09 \pm 0,216$ ) e a distância total percorrida em 6 minutos ( $30,5 \pm 6,93$  m) (ambos  $p < 0,001$ ).

Por sua vez, no grupo inicialmente tratado com placebo no período controlado, os pacientes relataram melhorias modestas na dor, entretanto não foram relatadas melhorias na pontuação de rigidez e função física na semana 24. Após a transição para o burosumabe, os participantes relataram reduções significativas para o escore de rigidez WOMAC (média dos MQ  $\pm$  EP:  $-15,82 \pm 2,795$ ) e comprometimento da função física do WOMAC (média dos MQ  $\pm$  EP:  $-8,18 \pm 1,716$ ; ambos  $p < 0,0001$ ) da semana 24 para a semana 48.

Figura 8 Portale et al (2019): Variações séricas de parâmetros bioquímicos



**Obs.:** **A** = fosfato sérico medido no meio do intervalo entre as doses; **B** = fosfato sérico medido antes da próxima dose; **C** = taxa de reabsorção tubular renal de fosfato; **D** = nível sérico de 1,25(OH)<sub>2</sub>D; **E** = nível sérico de P1NP; **F** = nível sérico de CTX; **G** = nível sérico de fosfatase alcalina óssea

**Legenda:** 1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25 diidroxivitamina D; CTX = *carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen*; P1NP = *procollagen type 1 N-propeptide*

Adicionalmente, observou-se uma redução significativa do escore *BPI Worst Pain* da semana 24 para a semana 48 (média dos MQ  $\pm$  EP:  $-1,18 \pm 0,216$ ;  $p < 0,001$ ) e aumento dos escores da capacidade funcional de exercício (distância total percorrida em 6 min) da semana 24 para a 48 (média dos MQ  $\pm$  EP:  $23,0 \pm 5,62$  m,  $p < 0,001$ ).

### Dados de segurança

A duração média da exposição no grupo de tratamento contínuo com burosumabe foi 404 dias (intervalo 167-521), enquanto para o grupo inicialmente tratado com placebo foi de 242 dias (intervalo 165-403). A incidência, natureza e gravidade dos eventos adversos foram semelhantes entre os grupos de tratamento (Tabela 9). Não foram reportados eventos adversos sérios relacionados ao tratamento.

*Tabela 9 Portale et al (2019): Frequência de eventos adversos*

Frequência, n (%)	Placebo- Burosumabe (n = 66) Semanas 24 a 48	Burosumabe- Burosumabe (n = 68) Semanas 0 a 48
Eventos adversos	63 (95.5)	68 (100.0)
Eventos adversos graves	8 (12.1)	7 (10.3)
Eventos adversos grau 3 ou 4	14 (21.2)	15 (22.1)
Eventos adversos graves levando à descontinuação	0	0

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

### Conclusões

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

*Insogna et al., J Bone Mineral Res 2019 (CL-304)*

*Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial (62)*

### Objetivos do estudo

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

### Desenho do estudo

Este foi um estudo multicêntrico, aberto e de braço único, incluindo 14 pacientes adultos com XLH para tratamento com 1,0 mg/Kg de burosumabe a cada 4 semanas, durante 48 semanas. No início do estudo, a idade média dos pacientes era de 40 anos (variação de 25 a 52 anos) e 43% eram do sexo masculino. Fosfato oral e análogos ativos de vitamina D não foram permitidos durante o estudo.

Os critérios de inclusão e exclusão de pacientes, assim como as características da população incluída, podem ser observados na publicação original.

### Desfechos planejados

*Endpoint* primário:

- Variação percentual da relação OV/BV (volume osteóide<sup>26</sup> / volume ósseo) na semana 48

<sup>26</sup> Osteóide: porção orgânica de matriz não mineralizada do tecido ósseo durante o processo de ossificação

**Endpoints secundários:**

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

**Resultados**

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

*Tabela 10 Insogna et al (2019): Variações em parâmetros histomorfométricos adicionais*

Parâmetros	n	Média $\pm$ DP; mediana (min, máx.)
Volume ósseo/tecido ósseo		
Linha de base	9	31,1 $\pm$ 7,4; 30,1 (21,0, 44,4)
Semana 48	11	38,6 $\pm$ 12,8; 36,4 (23,3, 73,7)
Largura cortical ( $\mu$ m)		
Linha de base	10	1057 $\pm$ 294; 996 (515, 1530)
Semana 48	10	1150 $\pm$ 457; 1327 (468, 1676)
Espessura trabecular ( $\mu$ m)		
Linha de base	10	151 $\pm$ 53; 144 (94, 267)
Semana 48	11	166 $\pm$ 59; 195 (91, 245)
Superfície mineralizante / superfície óssea (%)		
Linha de base	11	6,0 $\pm$ 4,8; 3,3 (1,0, 12,9)
Semana 48	10	7,0 $\pm$ 3,7; 5,8 (2,2, 13,6)
Superfície mineralizante / superfície osteóide (%)		
Linha de base	11	6,5 $\pm$ 5,1; 3,7 (1,1, 13,8)
Semana 48	10	10,8 $\pm$ 6,1; 8,1 (4,0, 20,3)
Taxa de aposição de mineralização ( $\mu$ m/dia)		
Linha de base	11	0,58 $\pm$ 0,45; 0,43 (0,3, 1,8)
Semana 48	11	0,62 $\pm$ 0,19; 0,60 (0,3, 1,0)
Superfície dos osteoclastos <sup>27</sup> / superfície óssea (%)		
Linha de base	8	0,4 $\pm$ 0,3; 0,3 (0,1, 1,0)
Semana 48	11	0,5 $\pm$ 0,4; 0,4 (0,1, 1,2)
Número de osteoclastos / perímetro ósseo (1/mm)		
Linha de base	8	0,1 $\pm$ 0,1; 0,1 (0,0, 0,3)
Semana 48	11	0,2 $\pm$ 0,1; 0,2 (0,0, 0,4)

Em relação aos desfechos reportados pelos pacientes (PROs – *Patient Reported Outcomes*), todos os três subescores do *Brief Pain Inventory* diminuíram significativamente na semana 48 em relação à linha de base com burosumabe. O escore de pior dor variou da média dos MQ de -1,9 (EP  $\pm$ 0,7; IC 95% -3,2 a -0,6; p = 0,0054). A variação do escore de gravidade da dor diminuiu na média dos MQ em -1,8 (EP  $\pm$ 0,6; IC 95% -2,8 a -0,7; p = 0,0013). A variação do escore de interferência na dor variou com uma alteração da média

<sup>27</sup> Osteoclasto: tipo de célula que remove o tecido ósseo, eliminando a sua matriz mineralizada e quebrando o osso orgânico. Este processo é conhecido como reabsorção óssea.

dos MQ em -1,5 (EP  $\pm$  0,5; IC 95%, -2,5 a -0,4; p = 0,0060).

O tratamento com burosumabe também foi associado a reduções nos escores do *Brief Fatigue Inventory Assessment*, indicando melhora. O escore *Worst Fatigue* com uma alteração da média dos MQ de -1,6 (EP  $\pm$  0,7; IC95% -2,8 a -0,3; p = 0,0156). Por último, em relação ao escore global de fadiga, calculado a partir da média dos nove itens da avaliação, variou na média dos MQ em -1,2 (EP  $\pm$  0,6; IC95% -2,3 a -0,1; p = 0,0359).

### Dados de Segurança

Os resultados de segurança foram relatados para todos os indivíduos que completaram pelo menos 48 semanas de tratamento. Todos os indivíduos apresentaram pelo menos um evento adverso, mas nenhum deles foi considerado grave (Tabela 11).

*Tabela 11 Insogna et al (2019): Eventos adversos*

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

### Conclusão

Ao normalizar a homeostase do fosfato, o tratamento com burosumabe melhorou significativamente a osteomalácia em adultos com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, o que explica a melhora da cicatrização de fraturas e de complicações esqueléticas.

A Tabela 12, a seguir, apresenta uma síntese dos estudos apresentados nesta seção do PCDT.

Tabela 12: Síntese dos estudos selecionados

Referência	Desenho	População	Resultados
<b>Pacientes pediátricos</b>			
Imel <i>et al</i> , 2019  (CL-301)  (57)  Clinicaltrials: NCT02915705.	Ensaio clínico de fase 3, aberto, randomizado, controlado (tratamento ativo) e multicêntrico  Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança do burosumabe vs tratamento padrão para XLH em pacientes pediátricos com XLH (1 – 4 anos)  Desfechos: variações nos parâmetros a seguir a partir da linha de base no início do ensaio  1 <sup>ario</sup> : RGIC na semana 40  2 <sup>arios</sup> : - Escore RGIC na semana 64; - Escore Thacher; - Escore de deformidade das pernas - Escore Z - Teste de caminhada de 6 minutos (para idades ≥5 anos); - Fosfatase alcalina  - Iniciado em setembro de 2016	- 61 Pacientes (32 SOC / 29 BSB)  - Idade: 1 – 12 anos  - Mutação em <i>PHEX</i> confirmada  - Escore Thacher ≥2  - Fósforo sérico < 3 mg/dL  - Usuário do tratamento padrão nos últimos 6 meses (idade <3 anos) ou 12 meses (idade > 3 anos)  - 64 semanas de tratamento	Desfecho 1 <sup>ario</sup> : escore RGIC na semana 40 (MQ) [BSB +1,9 (EP 0,1)] vs [SOC +0,8 (EP 0,1)]; diferença: 1,1 (IC95% 0,8 a 1,5; p <0,0001)  Desfechos 2 <sup>arios</sup> : - Escore RGIC na semana 64 (MQ) [BSB +2,1 (EP 0,1)] vs [SOC +1,0 (EP 0,1)]; diferença: 1,0 (IC95% 0,7 a 1,3; p <0,0001)  - Escore Thacher: (MQ) Semana 40: [BSB -2,0 (EP 0,1)] vs [SOC -0,7 (EP 0,1)]; diferença -1,3 (IC95% -1,7 a -0,9; p <0,0001) Semana 64: [BSB -2,2 (EP 0,1)] vs [SOC -1,0 (EP 0,2)]; diferença -1,2 (IC95% -1,6 a -0,8; p <0,0001)  - Níveis séricos de fosfatase alcalina: Semana 16: [BSB -18% (DP 11)] vs [SOC 0% (DP 21)]; p <0,0001 Semana 40: [BSB -24% (DP 14)] vs [SOC -7% (DP 17)]; p <0,0001 Semana 64: [BSB -33% (DP 13)] vs [SOC -5% (DP 21)]; p,0,0001  - Escore de deformidade das pernas na semana 64 (MQ): [BSB +1,3 (EP 0,2)] vs [SOC +0,3 (EP 0,1)]; diferença 1,0 (IC95% 0,6 a 1,4; p <0,0001)  - Escore Z na semana 64 (MQ): [BSB 0,17 (EP 0,07)] vs (SOC 0,02 (EP ±0,04)); diferença 0,14 (IC95% 0,0 a 0,29; p=0,049)  - Teste de caminhada de 6 minutos na semana 64 (MQ): [BSB +9% (EP 2)] vs [SOC +2% (EP 30)]; diferença 7% (IC95% 0,1 a 14,52;

<p>Carpenter <i>et al</i>, 2018 (CL-201)  (58)  Clinicaltrials: NCT02163577</p>	<p>Ensaio clínico de fase 2, aberto, randomizado, comparando a administração de burosumabe a cada 2 ou a cada 4 semanas</p> <p>Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança de burosumabe em pacientes pediátricos (5 – 12 anos) com XLH, expostos a 2 regimes de tratamento: 0,2 a 0,3 mg/Kg a cada 2 semanas, ou 0,4 a 0,6 mg/Kg a cada 4 semanas</p> <p>Desfechos: variação nos parâmetros a seguir, medidos a partir da linha de base:</p> <p>1<sup>ario</sup>: escore Thacher nas semanas 40 e 64 Escore RGIC nas semanas 40 e 64</p> <p>2<sup>arios</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxa de reabsorção tubular renal de fosfato</li> <li>- Níveis séricos e urinários de fosfato, cálcio, fosfatase alcalina e 1,25-hidroxivitamina D</li> <li>- Escore Z</li> <li>- Teste de caminhada de 6 minutos</li> <li>- Escore de dor e incapacidade pelo PODC (<i>Pediatric Outcomes Data</i></li> </ul>	<p>- 52 pacientes elegíveis 26 no grupo 2/2 semanas 26 no grupo 4/4 semanas</p> <p>- 64 semanas de tratamento (com estudo de extensão)</p> <p>Idade: 8,5 ±1,9 anos</p> <p>- 87% confirmados com mutações em <i>PHEX</i></p> <p>- 96% tratados com fosfato e vitamina D há 6,9 ±2,4 anos</p> <p>- Escore Thacher (médio): 1,8 ±1,1</p>	<p>p=0,0496)</p> <p>Eventos adversos: frequência [BSB 59%] vs [SOC 22%], sendo a maioria reações no local de injeção para BSB</p> <p>Desfecho 1<sup>ario</sup>: variação a partir da linha de base</p> <p>Escore Thacher (MQ) Semana 40, médias de toda a população do estudo: [Grupo 2/2 = -1,1] vs [Grupo 4/4 = -0,7]; (p&lt;0,001) Diferenças mantidas na semana 64 Variação em pacientes com escore ≥1,5 na linha de base: [Grupo 2/2 = -1,7] vs [Grupo 4/4 = -1,3]</p> <p>Escore RGIC – taxa de pacientes com melhoria ≥2,0 pontos: Semana 40: média 54% [Grupo 2/2 = 69%] vs [Grupo 4/4 = 39%] Semana 64: média 54% [Grupo 2/2 = 58%] vs [Grupo 4/4 = 50%]</p> <p>Desfechos 2<sup>arios</sup>: variação a partir da linha de base</p> <p>Fosfato sérico: Semana 40 = +0,75 mg/dL / + 34% (ambos os grupos) Semana 64 = +0,84 mg/dL / + 38% (ambos os grupos)</p> <p>Reabsorção tubular renal de fosfato: Semana 40 = +0,98 mg/dL / + 51% (ambos os grupos) Semana 64 = +1,01 mg/dL / +51% (ambos os grupos)</p> <p>Nível sérico de 1,25 diidroxivitamina D Semana 40 = +23 pg/mL / +99% (ambos os grupos) Semana 64 = +18 pg/mL / +78% (ambos os grupos)</p> <p>Nível sérico de fosfatase alcalina: Redução de 90 UI/L / -20% na semana 64 (ambos os grupos)</p> <p>Escore Z na semana 64 [Grupo 2/2 = +0,19] vs [Grupo 4/4 = +0,12]</p> <p>Teste de caminhada de 6 minutos na semana 64: +77 metros em relação à linha de base (+10%)</p>
---	---	---	--

	<i>Collection)</i>		Escores pelo PODC na semana 64: Função física: melhora de 15,6 pontos Dor/desconforto: melhora de 13,4 pontos
	- Iniciado em junho de 2014		
Whyte <i>et al</i> , 2019 (CL-205) (59)	Ensaio clínico de fase 2, aberto, multicêntrico  Objetivo: investigar a eficácia e a segurança de burosumabe em crianças com idades de 1-4 anos com XLH	- 13 pacientes elegíveis  - Idade média 2,9 (IC95% 1,2 a 4,9) anos  - 69% do sexo masculino	Eventos adversos: frequência [Grupo 2/2 = 65%] vs [Grupo 4/4 = 50%]; eventos leves a moderados, principalmente reações no local da injeção  Desfechos 1 <sup>ários</sup> : Médias dos níveis de fósforo sérico: [Linha de base = 0,81 mmol/L (DP 0,09) vs [Semana 40 = 1,12 mmol/L (DP 0,158)]; diferença +0,31 mmol/L (EP = 0,04; IC95% 0,24 a 0,39; p<0,0001)
Clinicaltrials: NCT02750618,	Período: início em maio a junho de 2016; duração 64 semanas  Desfechos: 1 <sup>ários</sup> : - Alterações nos níveis séricos de fósforo  2 <sup>ários</sup> : - Escore Thacher - Escore de deformidade das pernas - Escore Z - Níveis séricos de fosfatase alcalina	- Tratados com fosfato e vitamina D durante 13 meses (mediana; IQR 6 a 23)  - Nível sérico de fosfato abaixo de 3,2 a 1,6 mg/dL  - 92% com escore Thacher ≥1,5  - Tratados com burosumabe SC 0,8 mg/Kg a cada 2 semanas	Normalização dos níveis séricos (% de pacientes): 82% na semana 1], [62% na semana 20] e [77% na semana 40]  - Eventos adversos: [13 (total)]; [1 (7,7%) evento sério]; [nenhum evento adverso levando à descontinuação do tratamento]  Desfechos 2 <sup>ários</sup> : diferenças a partir da linha de base  - Nível sérico de fosfatase alcalina: -213 U/L (EP 14; p<0,0001), sustentado nas semanas 40 e 64  - Escore Thacher: Semana 40: -1,7 (EP 0,1; p<0,0001) Semana 64: -2,0 (EP 0,1; p<0,0001)  - Escore de deformidade das pernas: Semana 40: +1,3 (EP 0,1; p<0,0001) Semana 64: +1,6 (EP 0,1; p<0,0001)  - Escore Z: Semana 40: -0,19 (p=0,1427)

Semana 64: -0,18 (p=0,3229)

### Pacientes adultos

Insogna *et al*,  
2018

Ensaio clínico de fase 3, randomizado,  
duplo-cego, controlado com placebo,  
multicêntrico

- 163 pacientes  
68 no grupo BSB  
(burosumabe)

Desfecho 1<sup>ário</sup>:

Pacientes atingindo a normalização do nível sérico de fosfato:  
[BSB = 94,1%] vs [PLA = 7,6%]; p<0,0001

(CL-303)

Objetivo: avaliar a eficácia e a segurança  
de burosumabe em pacientes adultos  
(18 a 65 anos) com XLH

66 no grupo PLA  
(placebo)

Pacientes mantendo os níveis séricos normais de fosfato antes da  
próxima dose: [BSB = 67,6%] vs [PLA = 6,1%]

(60)

Clinicaltrials:  
NCT02526160

Dose de burosumabe = 1 mg/Kg

- Idade média: 40,0 ±12,2  
anos

Desfechos 2<sup>ários</sup>:

Desfechos:

1<sup>ário</sup>: % de pacientes que atingiram níveis  
séricos normais de fosfato

- Sexo feminino: 64,9%

Taxa de filtração tubular renal de fosfato (em mg/dL; LS):

Grupo BSB: [Linha de base = 1,7 ±0,4]; [Semana 22 = 2,7 (EP  
±0,75)]; [Semana 24 = 2,2 (EP ±0,48)]

Grupo PLA: [Linha de base = 1,6 (EP ±0,37)]; [Semana 22 = 1,7  
(EP ±0,37)]; [Semana 24 = 1,7 (EP ±0,42)]

2<sup>ários</sup>: variação da escala de rigidez e  
função física pelo critério WOMAC;  
variação do escore de dor pelo critério  
BPI

Fosfato sérico média  
(DP): 2,0 (±0,31) mg/dL

A seguir, mudanças em relação aos valores na linha de base:

Nível sérico de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (em pg/mL; LS): [BSB = + 25,5 (EP  
±3,52) (+100,9%)] vs [PLA = + 2,7 (EP ±2,82) (+19,3%)]

Cálcio sérico média (DP):  
9,2 (±0,45) mg/dL

Escore WOMAC

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

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

1,25(OH)<sub>2</sub>D sérico média  
(DP): 33,0 (±14,3) pg/mL

iPTH sérico média (DP):  
97,0 (±50,9)

Escala de dor BPI para redução da pior intensidade:

BSB vs PLA = -0,5 (EP±0,28; p=0,092)

BPI na linha de base: >6  
em 71,6% dos  
participantes

Portale <i>et al</i> , 2019	Extensão do estudo CL-303 (Insogna <i>et al</i> , 2018)	<p>- 163 pacientes 68 no grupo BSB/BSB (burosumabe → burosumabe) 66 no grupo PLA/BSB (placebo → burosumabe)</p>	<p>Níveis séricos de fosfato: Grupo BSB/BSB: [semanas 0 a 24 = 94,1% normais]; [semanas 24 a 48 = 83,8% normais] Grupo PLA/BSB: [semanas 0 a 24 = 6,1% normais]; [semanas 24 a 48 = 89,4% normais]</p>																			
(CL-303 - extensão) (61)	- Após o período inicial de 24 semanas, todos os participantes (incluindo o grupo placebo) receberam burosumabe 1 mg/Kg a cada 4 semanas	94% dos pacientes completaram 48 semanas de tratamento	Outros resultados dos efeitos bioquímicos são apresentados no item <b>Erro! Fonte de referência não encontrada.</b>																			
Clinicaltrials: NCT02526160	Objetivo: avaliar eficácia e segurança do tratamento no período entre a 24ª e a 74ª semanas	- Idade média: 40,0 ±12,2 anos	<p>Score WOMAC: linha de base vs semana 48 Rigidez (todos p&lt;0,001) Grupo BSB/BSB = - 16,03 (EP ±3,315) Grupo PLA/BSB = - 15,82 (EP ±2,795) Função física Grupo BSB/BSB = - 7,76 (EP ±2,146) Grupo PLA/BSB = - 8,18 (EP ±1,716)</p>																			
	<p>Desfechos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Níveis séricos de fosfato</li> <li>- Níveis séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D</li> <li>- Taxa de reabsorção tubular de fosfato</li> <li>- Níveis séricos de PINP</li> <li>- Níveis séricos de CTX</li> <li>- Teste de caminhada de 6 minutos</li> <li>- Escore BPI</li> <li>- Escore WOMAC</li> <li>Cicatrização completa de fraturas e pseudofraturas</li> </ul>	<p>- Sexo feminino: 64,9%</p> <p>- Altura média (cm): 152 ±10,7</p>	<p>Score BPI <i>worst pain</i> (todos com p&lt;0,001): BSB/BSB (semana 1- 48) = - 1,09 (EP ±0,216) PLA/BSB (semana 24-48)= - 1,18 (EP ±0,216)</p> <p>Teste de caminhada de 6 minutos (todos p&lt;0,001): BSB/BSB (semana 1-48) = + 30,5 (EP ±6,93) metros PLA/BSB (semana 24-48) = + 23,0 (EP ±5,62) metros</p>																			
		Fosfato sérico média (DP): 2,0 (±0,31) mg/dL	Proporções de fraturas e pseudofraturas completamente cicatrizadas:																			
		Cálcio sérico média (DP): 9,2 (±0,45) mg/dL																				
		1,25(OH) <sub>2</sub> D sérico média (DP): 33,0 (±14,3) pg/mL																				
		iPTH sérico média (DP): 97,0 (±50,9)																				
		Escore BPI na linha de base: >6 em 71,6% dos participantes	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grupos</th> <th colspan="4">Semanas</th> </tr> <tr> <th>12</th> <th>24</th> <th>36</th> <th>48</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BSB/BSB</td> <td>20,0%</td> <td>43,1%</td> <td>50,8%</td> <td>63,1%</td> </tr> <tr> <td>PLA/BSB</td> <td>7,7%</td> <td>7,7%</td> <td>23,1%</td> <td>35,2%</td> </tr> </tbody> </table>	Grupos	Semanas				12	24	36	48	BSB/BSB	20,0%	43,1%	50,8%	63,1%	PLA/BSB	7,7%	7,7%	23,1%	35,2%
Grupos	Semanas																					
	12	24	36	48																		
BSB/BSB	20,0%	43,1%	50,8%	63,1%																		
PLA/BSB	7,7%	7,7%	23,1%	35,2%																		

Insogna <i>et al</i> , 2019	Ensaio clínico de fase 3, braço único, multicêntrico	- 14 pacientes (13 completaram o período de 48 visitas iniciais)	Desfecho 1 <sup>ário</sup> : relação entre volumes osteóide / osso Linha de base: 26,1% (DP ±12,4%) Semana 48 : 11,9% (DP ± 6,6%) Diferença: -54% ±20% (IC95% -69 a -40; p<0,0001)
(CL-304)	Objetivo: investigar os efeitos do burosumabe (1 mg/Kg) no tratamento da osteomalácia em adultos a cada 4 semanas, durante 96 semanas	Idade média: 40,1 ±8,7 anos	Espessura de osteóide: Linha de base: 17,2 ±4,1 µm Semana 48 : 11,6 ±3,1 µm Diferença: -32% ±12% (IC95% -40 a -24; p<0,0001)
(62)		Mulheres: 57,1%	
NCT02537431	Desfechos: 1 <sup>ário</sup> : aumento percentual da relação do volume osteóide / osso	Altura média: 150,4 ±9,0 cm	Relação superfície de osteóide / superfície óssea Linha de base: 92% ±3% Semana 48 : 68% ±14% Diferença: -26% ±15% (IC95% -36 a -16; p=0,0002)
	Outros: - Marcadores bioquímicos (fósforo, reabsorção tubular de fosfato e 1,25(OH) <sub>2</sub> D) - Cicatrização de fraturas e pseudofraturas - Escores BPI e BFI - Segurança	Fosfato sérico (média): 2,2 ±0,4 mg/dL  Taxa de filtração glomerular de fosfato média: 1,9 ±0,3 mg/dL  1,25(OH) <sub>2</sub> D sérico médio: 37 ±12 pg/mL	Outros parâmetros: vide item <b>Erro! Fonte de referência não encontrada.</b> deste PTC  Escore BPI (variações de LS entre linha de base e semana 48) Pior dor: -1,9 ±0,7 (IC95% - 3,2 a - 0,6; p=0,0054) Gravidade da dor: - 1,8 ±0,6 (IC95% -2,8 a - 0,7; p=0,0013) Interferência da dor: - 1,5 ±0,5 (IC95% - 2,5 a - 0,4; p=0,006)
			Escore BFI (variações de LS entre linha de base e semana 48) Pior fadiga: - 1,6 ±0,7 (IC95%- 2,8 a - 0,3; p=0,0156) Fadiga global: - 1,2 ±0,6 (IC95% - 2,3 a - 0,1; p= 0,0359)

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

### 5.5. Análise da qualidade das evidências

Para o cumprimento das diretrizes emanadas pela CONITEC em relação à elaboração de PTCs, foi elaborada a Tabela 13 a seguir.

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

*Tabela 13: Graduação da qualidade metodológica dos estudos segundo o sistema GRADE*

Referência	Sequência randomizada	Allocation concealment	Cegamento dos pacientes e dos envolvidos na condução do estudo	Cegamento da avaliação dos resultados	Dados incompletos	Reporte seletivo de dados	Outros vieses
<i>Imel et al., 2019 CL-301</i>	AR	BR	BR	?	AR	AR	(?)
<i>Carpenter et al., 2018 CL201</i>	AR	BR	BR	?	AR	AR	(?)
<i>Whyte et al; 2019 CL-205</i>	AR	BR	BR	?	AR	AR	(?)
<i>Insogna et al., 2018 CL-303</i>	AR	AR	AR	?	AR	AR	(?)
<i>Portale et al., 2019</i>	AR	AR	AR	?	AR	AR	(?)
<i>Insogna et al., 2019 CL-304</i>	NA	NA	NA	?	AR	AR	(?)

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

### 5.6. Evidências complementares de eficácia e segurança

Nesta seção serão apresentadas publicações que não foram recuperadas pelas buscas nas bases de dados utilizadas, mas que contém informações que são de interesse para os objetivos deste PTC. Há, entre elas, extensões dos estudos que já foram apresentados no item 5.1.6, com informações atualizadas sobre os

desfechos obtidos pelo tratamento com burosumabe, além de publicações com conhecimentos que complementam o painel geral sobre a XLH e os efeitos do burosumabe.

#### *Carpenter et al.; J Clin Invest 2014*

##### *Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia (63)*

Este estudo foi elaborado quando o burosumabe ainda era nomeado pela sigla KRN23 e consistiu em um ensaio de fase 1, duplo-cego, randomizado, controlado versus placebo, de dose única, destinado a avaliar a segurança e a tolerabilidade de doses isoladas de KRN23 (burosumabe) por via IV ou SC em indivíduos adultos com XLH. Os objetivos secundários incluíram avaliação dos efeitos do medicamento na concentração sérica e urinária de minerais, além da farmacocinética e a imunogenicidade do KRN23. Este estudo foi registrado no site *Clinicaltrials.gov* sob o protocolo nº NCT00830674.

Foram envolvidos 38 pacientes, dos quais 22 participaram do grupo de administração IV (17 para o medicamento ativo e 5 para placebo) e 16 pacientes no grupo de administração SC (12 para o medicamento e 4 para o placebo).

Sumarizando os resultados, o uso de KRN23 (burosumabe) aumentou significativamente a taxa de reabsorção tubular renal de fosfato, assim como os níveis séricos de fósforo e  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , em comparação com o placebo ( $p < 0,01$ ). A concentração máxima de fósforo sérico ocorreu mais tardiamente após a administração SC (8 - 15 dias) em comparação com aquela observada na administração IV (0,5 - 4 dias). A duração do efeito foi relacionada à dose e persistiu por mais tempo em pacientes que receberam o medicamento por via SC. As alterações observadas nos parâmetros mencionados foram proporcionais às concentrações séricas de KRN23. A meia-vida ( $t_{1/2}$ ) de KRN23 foi de 8 a 12 dias após a administração IV e 13 a 19 dias após a administração SC. Em termos das adversidades comumente observadas em pacientes com XLH, não foi observado aumento de casos de nefrocalcinose, hipercalcúria, hipercalcemia, anticorpos anti-KRN23, PTH ou creatinina.

Nas conclusões desta publicação, os autores mencionam que o KRN23 aumentou as taxas de reabsorção tubular renal de fosfato e os níveis séricos de fosfato e  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Esses efeitos e o perfil de segurança favorável sugerem utilidade para o KRN23 em pacientes com XLH.

#### *Imel et al., J Clin Endocrinol Metab 2015*

##### *Prolonged Correction of Serum Phosphorus in Adults With X-Linked Hypophosphatemia Using Monthly Doses of KRN23 (64)*

Este estudo também foi elaborado quando o burosumabe ainda era denominado pela sigla KRN23. Esta publicação consistiu em dois ensaios, em sequência, cujo objetivo era testar a hipótese de que o KRN23 seria seguro para corrigir os níveis séricos de fosfato em pacientes adultos com XLH com níveis séricos de FGF23 acima de 30 pg/mL, porque publicações anteriores sugeriam que esses níveis hormonais seriam fisiologicamente inadequados durante a hipofosfatemia.

28 indivíduos com XLH com idade  $\geq 18$  anos foram inscritos em um estudo de escalonamento de dose de fase 1/2, aberto, com a duração de 4 meses e a opção de continuar em uma extensão de 12 meses. A opção pelo desenho do rótulo aberto foi usada para titulação segura da dose de KRN23 com base no fosfato sérico. Os indivíduos foram tratados com quatro doses SC de KRN23 a cada 28 dias, utilizando escalonamento gradual da dose de 0,05, 0,1, 0,3 e 0,6 mg/kg. O nível sérico de fosfato no 26º dia após cada aplicação foi usado para orientar as mudanças de dose.

Na linha de base, as médias da taxa de filtração glomerular de fosfato, do nível sérico de fosfato e da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  foram  $[1,6 \pm 0,4 \text{ mg/dL}]$ ,  $[1,9 \pm 0,3 \text{ mg/dL}]$  e  $[36,6 \pm 14,3 \text{ pg/mL}]$ , respectivamente. Durante o estudo, os valores desses parâmetros aumentaram, atingindo o pico em 7 dias para a taxa de filtração glomerular e o fosfato sérico, e em 3 a 7 dias para  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .

Após cada uma das quatro doses crescentes, os níveis de fosfato sérico alcançaram valores normais em 14,8%, 37,0%, 74,1% e 88,5% dos indivíduos, respectivamente. No estudo de extensão de 12 meses, os níveis de fosfato sérico se mantiveram dentro da faixa normal em 58% a 85% dos pacientes, sem exceder os níveis normais em nenhum deles. Os níveis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  e de cálcio sérico e urinário permaneceram normais. Os biomarcadores do metabolismo esquelético mostraram melhoras. O perfil de segurança do KRN23 foi favorável.

Os autores concluíram que o KRN23 aumentou significativamente a taxa de filtração glomerular de fosfato e os níveis séricos de fosfato e  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  em todos os pacientes, mostrando potencial para tratar a XLH com efetividade.

#### *Zhang et al., J Clin Pharmacol 2016*

##### *Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses From a 4-Month Intradose Escalation and Its Subsequent 12-Month Dose Titration Studies for a Human Monoclonal Anti-FGF23 Antibody (KRN23) in Adults With X-Linked Hypophosphatemia (65)*

Esta publicação refere-se a um ensaio clínico com o objetivo de avaliar a farmacocinética e a farmacodinâmica do KRN23 em adultos, com uma fase de escalonamento de dose durante 4 meses e um período de 12 meses de titulação.

O ensaio foi realizado com 38 adultos com diagnóstico de XLH que foram randomizados para receber KRN23 ou placebo por via SC ou IV. 28 pacientes foram envolvidos em um estudo de fase 1/2, aberto, de 4 meses, para o escalonamento de doses (estudo KRN23-INT-001), dos quais 22 prosseguiram em um estudo de extensão de 12 meses com administração SC (KRN23-INT-002).

No estudo KRN23-INT-001, os pacientes receberam doses de KRN23 a cada 28 dias usando doses progressivas de 0,05 mg/Kg, seguidas de 0,1, 0,3 e 0,6 mg/Kg; essa última dosagem foi aquela usada na extensão (KRN23-INT-002).

A farmacocinética do KRN23 foi descrita por um modelo uni-compartimental com absorção e eliminação de primeira ordem em doses  $\geq 0,1$  mg/Kg. A meia-vida de eliminação foi de 17,8 dias. As covariáveis não afetaram a farmacocinética de KRN23. O pico sérico de fósforo foi atingido entre 7 a 10 dias após a administração e aumentou progressivamente após cada uma das 4 doses iniciais, atingindo valores constantes após a 6ª dose.

Em conclusão, a farmacocinética e os modelos de relação entre a farmacocinética e a farmacodinâmica indicaram que há uma lenta absorção de KRN23 ao longo de 10 dias e uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 17,8 dias, o que dá suporte para a administração mensal. A  $\text{EC}_{50,t}$  aumenta com a duração do tratamento, o que pode indicar a necessidade de maiores doses após um longo tempo de uso.

#### *Carpenter et al.; WCO-IOF-ESCEO 2017*

##### *Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia – Data from a Phase 2 Extension Study - no World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO<sup>28</sup>); Florença/Itália, março de 2017 (66)*

Esta apresentação refere-se a um estudo de fase IIb, aberto, de extensão, com 20 pacientes adultos (idade média de  $49,8 \pm 12,9$  anos) com XLH, que foram convidados a continuar o tratamento de um estudo já em andamento (CL-203). 3 pacientes eram oriundos do estudo KRN23-INT-001 e 17 pacientes participaram tanto do estudo KRN23-INT-001 quanto do KRN23-INT-002 (66)

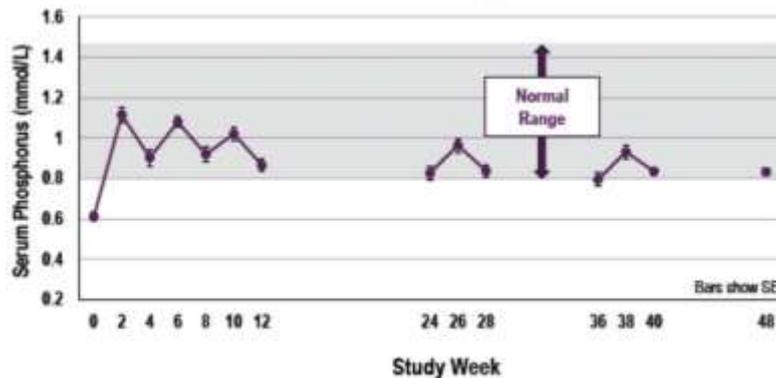
O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia, a segurança e a qualidade de vida para o uso de burosumabe em longo prazo. Foram avaliados parâmetros farmacodinâmicos (concentrações séricas de fósforo e  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , taxa de filtração glomerular de fósforo e marcadores de metabolismo ósseo), desfechos

---

<sup>28</sup> WCO = World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; IOF = International Osteoporosis Foundation; ESCEO = European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases

relatados pelos pacientes (*Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF]* e *WOMAC Osteoarthritis Index*) e avaliação de funções físicas (teste TUG<sup>29</sup> e teste de caminhada de 6 minutos).

Figura 9 Carpenter et al (2017): Níveis séricos médios de fosfato ao longo do tempo



Os pesquisadores observaram a normalização e persistência da concentração sérica de fosfato ao longo do tempo (Figura 9). A normalização também foi observada com as concentrações de 1,25(OH)<sub>2</sub>D e a taxa de reabsorção glomerular renal de fosfato.

Os marcadores de metabolismo ósseo se elevaram significativamente, demonstrando o impacto favorável da regularização dos níveis séricos de fosfato e consequente correção da osteomalácia (Tabela 14).

Tabela 14 Carpenter et al (2017): Marcadores de metabolismo ósseo

	Linha de base	Semana 24	Semana 48	Varição	p
CTx (pg/mL)	732,4 (404,01)	1093,8 (166,1)	777,9 (317,11)	+17,6 (7,66)	0,0214
P1NP (ng/mL)	76,5 (41,58)	149,0 (22,9)	120,9 (50,99)	+72,5 (10,33)	<0,0001

**Obs.:** os valores são apresentados como média / (desvio padrão); a variação foi calculada pela diferença entre os valores da semana 48 e na linha de base

**Legenda:** CTx = fragmento telopeptídeo C-terminal; P1NP = propeptídeo procólágeno tipo 1

No que diz respeito aos parâmetros de função física, foram observadas melhorias significativas no Teste TUG<sup>29</sup> e no teste da caminhada de 6 minutos (Tabela 15).

Tabela 15 Carpenter et al (2017): Resultados dos testes de função física

Parâmetro	Linha de base	Semana 24	Diferença	Semana 48	Diferença
TUG (segundos)	12,8	11,0	-2,0*	10,4	-2,6**
Teste da caminhada de 6 minutos					

<sup>29</sup> Teste TUG (*Timed Up and Go*) = tempo necessário para levantar-se de uma cadeira, caminhar 3 metros, voltar para a cadeira e sentar-se novamente

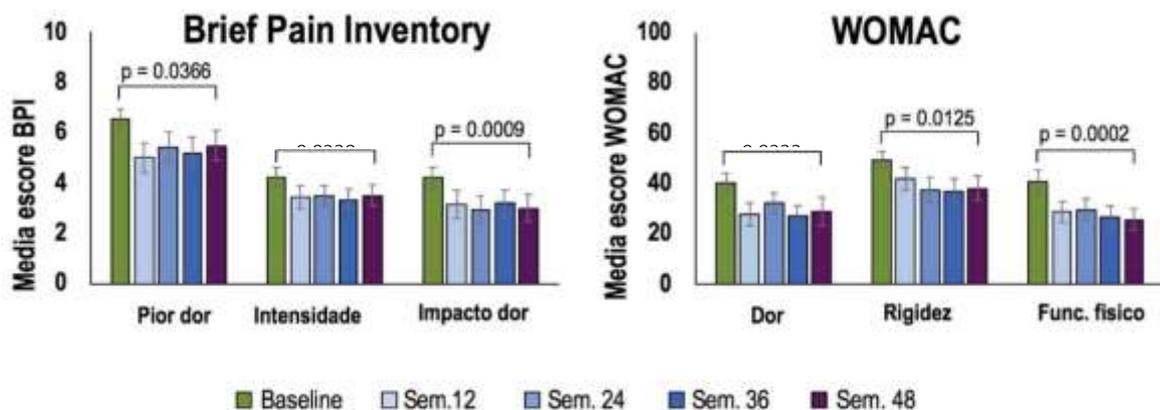
Distância (metros)	322,4	347,8	25,4*	352,0	29,6
% do previsto	48,5%	52,5%	+4,1%*	53,1	+4,6%*

Obs.: \* = p<0,05; \*\* = p<0,0001

Legenda: TUG = Teste *Time Up and Go*

Para os desfechos relatados pelos pacientes, foi observada uma melhoria significativa nos escores da escala BPI-SF e na função física da escala WOMAC (Figura 10).

Figura 10 Carpenter et al (2017): Variação em escores de PRO ao longo do tempo



A avaliação dos desfechos de segurança mostrou que os eventos adversos mais comumente reportados foram artralgia (40%), dor em membros (30%), lombalgia (25%), queda (20%), cefaleia (20%), reação cutânea no sítio de administração (15%), infecção de via aérea superior (15%) e vômitos (15%).

Um paciente apresentou angioedema grau 4 como evento adverso sério, resolvido com difenidramina e epinefrina. Possivelmente relacionado ao burosumabe e ao uso concomitante de lisinopril. O lisinopril foi substituído e o paciente seguiu tratamento com burosumabe, sem qualquer outro evento semelhante.

As conclusões dos autores relatam que o uso do KRN23 aumentou os níveis séricos de fósforo e 1,25(OH)<sub>2</sub>D, dos marcadores séricos de metabolismo ósseo e a reabsorção tubular de fosfato, promoveu a redução de sintomas de dor e rigidez, melhorou as funções físicas e apresentou um perfil de segurança tolerável. Assim, manifestaram-se a respeito dos resultados como sendo “promissores e apoiam a continuidade do desenvolvimento do KRN23 no tratamento de adultos com XLH”.

## 6. Avaliações de agências internacionais de ATS

Conforme descrito anteriormente, por enquanto o burosumabe foi aprovado pela EMA – *European Medicines Agency Europa* para uso em crianças e adolescentes e, por tal motivo, as aprovações a serem apresentadas a seguir referem-se a essa população. No entanto, uma solicitação de aprovação da ampliação de uso em pacientes adultos está em fase de análise junto a essa autoridade regulatória.

### 6.1. NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* – Reino Unido

*Highly specialised technologies guidance: Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people* (Orientação em tecnologias altamente especializadas: Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao X em crianças e adolescentes) – 2018 (67)

Avaliando o burosumabe, a recomendação central do NICE foi favorável o uso de burosumabe para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao X (XLH) em crianças com 1 ano de idade ou mais e em jovens com ossos em crescimento, com evidência radiográfica de doença óssea.

Nas considerações sobre a doença e seu tratamento, esta diretriz afirma que *“a terapia convencional<sup>30</sup> deve ser tomada 4 a 6 vezes ao dia, o que interfere nas atividades habituais (escola ou trabalho). Este tratamento também pode atrapalhar o sono devido às doses noturnas (embora nem sempre sejam usadas). Os especialistas clínicos concordaram que os regimes de dosagem impraticáveis, o sabor desagradável e os efeitos colaterais contribuem para a baixa adesão a essa terapia. Os especialistas explicaram que, mesmo quando as crianças recebem tratamento com vitamina D e fosfato desde tenra idade, ainda podem ocorrer deformidades esqueléticas graves. A intervenção cirúrgica é frequentemente necessária para corrigir deformidades esqueléticas. O comitê ouviu dos pacientes que a cirurgia é angustiante e pode prejudicar a educação ou o trabalho. Um dos pacientes também informou que eles continuam a sofrer de dores nos ossos e articulações após cirurgia corretiva. O comitê concluiu que existe uma importante necessidade não atendida de um tratamento eficaz e prático para a XLH.”*

Foi observado que as deformidades esqueléticas podem continuar na idade adulta em pessoas que faziam uso do tratamento com fosfato e vitamina D desde tenra idade. Embora os pacientes tenham a opção de interromper o tratamento com fosfato e vitamina D quando cessa o crescimento ósseo, pois há queixas em relação aos efeitos colaterais desagradáveis, alguns o mantêm por uma percepção de benefícios superiores aos riscos. Especialistas clínicos entendem que pode haver algum benefício em continuar o tratamento na idade adulta, pois cerca de metade das pessoas que param o tratamento com fosfato e vitamina D recomeçam quando os sintomas retornam. Não é incomum que as pessoas que interrompem o tratamento apresentem fraturas por estresse nos 9 a 12 meses seguintes, o que causa dor significativa.

Também é mencionado que as crianças portadoras de XLH sofrem emocional e fisicamente ao fazer tratamento com fosfato e vitamina D; por outro lado, se observou melhorias significativas nos sintomas, estado emocional, independência e envolvimento das crianças em atividades esportivas e eventos sociais desde o início do tratamento com burosumabe.

Os especialistas clínicos comentam que é um desafio reduzir os sintomas ósseos com tratamento com fosfato e vitamina D, destacando que apenas uma pequena proporção de pessoas - talvez aquelas com doenças mais leves e boa adesão ao tratamento - deve ter melhorias com a tratamento com fosfato e vitamina D, mas que se espera que o burosumabe promova uma cicatrização óssea significativa. Os especialistas clínicos também explicaram que um dos principais benefícios do burosumabe é a conveniência aprimorada da dosagem em comparação com a tratamento com fosfato e vitamina D.

O comitê de avaliação do NICE reconheceu que os dados do estudo CL301 haviam resolvido algumas das incertezas na base de evidências clínicas, embora algumas outras permaneçam, mas concluiu que as evidências clínicas sugeriam que o burosumabe proporcionava benefícios clínicos significativos para pessoas com XLH.

A análise farmacoeconômica, elaborada com base nas premissas escolhidas pelo comitê do NICE e usando algumas variações na abordagem (mais conservadora ou mais arrojada), mostrou que o burosumabe gerou aumentos de QALYs entre 5,52 a 15,99 e o ICER variou de £ 113.000 a £ 150.000 por QALY ganho. Embora esse valor de ICER tenha ultrapassado um limite de £ 100.000 por QALY, estabelecido para tecnologias altamente especializadas, o comitê do NICE entendeu que os julgamentos sobre a aceitabilidade da tecnologia altamente especializada devem levar em consideração a magnitude da melhoria terapêutica incremental, conforme revelado pelo número de QALYs adicionais obtidos. Assim, observando os ganhos incrementais no QALY (entre 5,52 e 15,99), o comitê concluiu que o burosumabe poderia atender aos critérios de adoção.

Desta forma, o comitê de avaliação do NICE considerou que as evidências disponíveis sugeriam que o burosumabe proporcionaria benefícios clínicos significativos. Embora reconhecendo as incertezas, o comitê considerou que, ao contabilizar os ganhos incrementais no QALY e levar em conta outros benefícios do burosumabe que não foram capturados na análise (incluindo a necessidade reduzida de cirurgia e efeitos além dos benefícios diretos à saúde), o burosumabe representa um uso econômico de

---

<sup>30</sup> O autor refere-se ao tratamento com fosfato e vitamina D

recursos do NHS para tecnologias altamente especializadas. Portanto, o comitê recomendou o burosumabe como uma opção para o tratamento da XLH em crianças e jovens.

## 6.2. SMC - *Scottish Medicines Consortium* - Escócia

### *Ultra Orphan Assessment: burosumab (Crysvita) – 2020 (68)*

Neste relatório do SMC (*Scottish Medicines Consortium*) é reconhecido que, na XLH, muitas vezes, é necessária uma cirurgia ortopédica complexa na infância, traumática para as crianças e seus pais. Embora a hipofosfatemia ligada ao X não seja fatal, sua carga é vitalícia. Pacientes e prestadores de cuidados relatam que viver com ou cuidar de alguém com hipofosfatemia ligada ao X pode ter um impacto dramático e prejudicial à sua saúde física e mental, limitando sua capacidade de participar de atividades cotidianas, como cozinhar e limpar e também de educação, emprego e bem-estar emocional. Devido à natureza hereditária da hipofosfatemia ligada ao X, a carga sobre a família pode ser ainda maior quando irmãos e pais também são afetados.

O tratamento atual disponível é fosfato oral dissolvido em água, que é tomado 4-6 vezes ao dia com um comprimido de vitamina D ativado. Isso pode ser difícil de tolerar devido ao seu sabor desagradável e à interrupção que a administração frequente causa nas rotinas diárias. Também pode causar efeitos colaterais, como dores de estômago, diarreia e pedras nos rins.

Considera-se que, se o burosumabe puder ajudar os pacientes a manter níveis normais de fósforo por períodos mais longos, ele poderá evitar complicações e melhorar a qualidade de vida geral a longo prazo dos pacientes e suas famílias. Com o potencial de melhorar o tratamento na infância, isso pode resultar em melhores desfechos para os pacientes à medida que se aproximam da idade adulta. Ao reduzir os sintomas físicos debilitantes da XLH, evitando cirurgias corretivas traumáticas e o uso de aparelhos ortopédicos na infância, os pacientes podem ter melhorado a saúde mental quando adultos. Isso também pode significar que os pacientes podem não precisar mais tomar decisões de mudança de vida (como trocas de emprego e realocação de residências) devido à falta de saúde, o que pode ajudar a aliviar a carga social e emocional da doença mais tarde na vida.

Sob o aspecto das evidências científicas, o relatório do SMC destaca como pontos fortes do burosumabe:

- No principal estudo de fase III, CL301, os pacientes do grupo burosumabe tiveram uma melhora significativamente maior no raquitismo, conforme avaliado pelo escore RGIC (*Radiographic Global Impression of Change*) na semana 40, em comparação com os do grupo do tratamento com fosfato e vitamina D. A melhoria foi mantida na semana 64.
- Além disso, a reversão substancial do raquitismo, definida como um escore  $\geq 2$  no escore RGIC foi alcançada por 72% do grupo do burosumabe em comparação com 6,2% do grupo do tratamento com fosfato e vitamina D.
- Resultados melhores com o burosumabe versus o tratamento com fosfato e vitamina D também foram demonstrados para os principais desfechos secundários na semana 64, incluindo alteração no escore Thacher de gravidade do raquitismo e no escore de deformidade dos membros inferiores. Além disso, o burosumabe foi associado a mais benefícios em relação ao crescimento (altura em pé / comprimento reclinado) e capacidade de caminhar (teste de caminhada de 6 minutos).

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

A avaliação econômica apresentada pelo fabricante estima que haverá cerca de 5 pacientes em tratamento no 1º ano depois que o burosumabe for introduzido na Escócia, número que deverá aumentar

para 12 no ano 5 (a Escócia tem uma população de 5,454 milhões de habitantes<sup>31</sup>). A análise de custo-efetividade do burosumabe em comparação com o tratamento com fosfato e vitamina D resultou em um ICER de £126.931 por QALY.

Em suas conclusões, o SMC afirma que, atualmente, não existem diretrizes escocesas ou britânicas para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao X. Em 2019, um grupo de especialistas europeus (em pediatria, nefrologia, ortopedia e reumatologia) publicou recomendações de prática clínica para o diagnóstico e tratamento da hipofosfatemia ligada ao X. A declaração de consenso forneceu recomendações para o uso da terapia padrão e o uso do burosumabe, recém-introduzido. Quando um diagnóstico é feito, o tratamento de primeira linha para crianças com mais de um ano de idade e em adolescentes com hipofosfatemia ligada ao X deve incluir fosfato oral e vitamina D, mas o tratamento padrão foi criticado pelos complexos esquemas de dosagem e efeitos colaterais desagradáveis. Além disso, os benefícios a longo prazo deste regime são questionáveis. O uso de burosumabe deve ser considerado nas seguintes situações clínicas: evidência radiográfica de doença óssea evidente; má resposta ou complicações à terapia padrão; e incapacidade de aderir à terapia padrão. As recomendações também destacam que os indivíduos não devem tomar medicamentos adicionais e devem ser removidos todos os medicamentos modificadores de fosfato, pelo menos uma semana antes do início do tratamento com burosumabe.

### 6.3. Outros países

Consta que no Canadá, a submissão ao CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) para cobertura do burosumabe na indicação adulta e pediátrica foi realizada pela Organização Não-Governamental *Canadian Organization for Rare Disorders* em março de 2019<sup>32</sup>. Já foram realizadas algumas revisões e pela informação disponível, o processo encontra-se neste momento em análise.

## 7. Avaliação econômica

Antes de apresentar o estudo de avaliação econômica específico para o Brasil, foi realizada uma busca na literatura científica para identificar publicações contendo avaliações econômicas envolvendo burosumabe, Crysvida® ou hipofosfatemia ligada ao X/*X-linked hypophosphatemia*. A procura nas bases de dados PubMed/MEDLINE, *Centre for Reviews and Dissemination*, Bireme, *Cochrane Library* e *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* não obteve nenhum resultado.

Segue-se o relatório sobre a aplicação de um modelo de análise de custo-efetividade construído pela Ultragenyx Global. Serão apresentados, inicialmente, alguns aspectos metodológicos e resultados de buscas por dados de frequência e custos de eventos em saúde associados à XLH, para posteriormente serem apresentados os dados da execução do modelo com a customização para o SUS – Sistema Único de Saúde brasileiro.

Devido à complexidade e volume de informações do manual técnico do modelo, informações mais detalhadas sobre a estrutura e parâmetros do modelo serão entregues em um documento anexo. Caso essas informações fossem adicionadas a este PTC, ele ultrapassaria o tamanho permitido para o *upload* no site da CONITEC.

### 7.2. Métodos

O estudo a seguir trata-se de uma avaliação econômica em saúde que foi conduzida de acordo com as diretrizes metodológicas definidas pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde do Brasil (69).

---

<sup>31</sup> <http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates>

<sup>32</sup> <https://www.cadth.ca/burosumab>

### 7.2.1. Perspectiva da análise

A perspectiva desta análise foi a do SUS - Sistema Único de Saúde brasileiro (público). Assumiu-se a premissa de que mesmo os indivíduos que estão cobertos pelo sistema suplementar de saúde (privado) também serão integralmente atendidos pelo SUS, por se tratar de doença ultrarrara. Os padrões de cuidados e custos refletem os dados que foram coletados a partir desta perspectiva.

### 7.2.2. População em estudo

Para esta análise, a população alvo é composta por pacientes pediátricos (1 a 17 anos) e adultos (idade  $\geq 18$  anos), acometidos por hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, devidamente diagnosticados.

As indicações aprovadas para Crysvida® no Brasil referem-se ao tratamento de crianças (a partir de um ano de vida) e adultos (50). Para as finalidades deste modelo, foi assumida a premissa de que os adultos com idade superior a 60 anos não irão ser iniciados neste tratamento. Tal premissa, no entanto, foi assumida apenas como opção do modelo, não guardando relação com qualquer tipo de restrição ao uso de burosumabe em qualquer idade acima de 1 ano.

Conforme já foi citado anteriormente, a prevalência da doença na população mundial varia de 1 a 9 indivíduos para cada 1 milhão de habitantes (2,32). Para estas análises econômicas, foi adotado o valor central desta faixa de prevalência, de 4,5 casos por milhão de habitantes.

Para as estimativas populacionais foram usados dados oriundos de projeções demográficas elaboradas pelo IBGE (70) relativas ao ano 2021, ano em que a adoção do burosumabe poderia acontecer, se for aprovado pela CONITEC. Os números de brasileiros nos grupos de idade definidos como pediátricos (1 a 17 anos) e adultos (18 a 60 anos) no Brasil são apresentados na Tabela 16, sendo usados para estimar o número de indivíduos com XLH de acordo com as três possíveis prevalências referenciadas acima. Também foi observado que o percentual de mulheres na população pediátrica é de 48,9%, enquanto entre os adultos é de 50,9%. Ainda de acordo com as projeções demográficas do IBGE, a população total deverá crescer em taxas de aproximadamente 0,68% ao ano. Estes números serão usados para a Análise de Impacto Orçamentário.

*Tabela 16: Estimativa da população com XLH no Brasil em 2021*

Faixas de idades	População	Prevalência da XLH		
		1 caso/milhão	4,5 casos/milhão	9 casos/milhão
1 a 17 anos	50.351.360	50	221	453
18 a 60 anos	130.808.253	131	569	1.177
Totais	181.159.613	181	790	1.630

**Obs.:** Estes números diferem daqueles apresentados no item 2.3 deste PTC, pois naquele item foi usada a população do ano 2020 com a inclusão da população de todas as idades.

O burosumabe é contraindicado em pacientes com comprometimento renal grave ou doença renal em estágio terminal, porém, não será aplicado um fator de redução na população estimada na Tabela 16 por não haver dados fidedignos a respeito da frequência dessa condição na população com XLH e, ainda, por ser um número já pequeno de pacientes, para o qual a redução não será significativa; no entanto, deve estar bem claro que esse pressuposto só vale para este cálculo, não significando que as contraindicações do medicamento devam ser ignoradas.

Outras contraindicações para o uso do burosumabe que poderiam afetar as estimativas da Tabela 16 também não foram consideradas aplicáveis às estimativas calculadas. São elas: em pacientes estiverem fazendo uso corrente de tratamentos com fosfato e vitamina D (que precisarão passar por um período de washout) ou aqueles que apresentem níveis séricos de fósforo dentro ou acima da faixa de normalidade para a idade (para os quais seria necessário confirmar o diagnóstico de XLH).

### 7.2.3. Gastos com os medicamentos para XLH

O tratamento atualmente aplicado à XLH é baseado no uso de fosfato (sais de fósforo) e calcitriol (vitamina D ativa). Enquanto o calcitriol é um produto disponível no mercado farmacêutico convencional, inexistem preparações comerciais de fósforo no Brasil (39), necessitando ser produzido em farmácias de manipulação. O PCDT nº 451 – Raquitismo e Osteomalácia, do Ministério da Saúde, sugere as seguintes formulações para uso de rotina:

Tabela 17: Formulações com fósforo para o tratamento das hipofosfatemias

Componente	Solução Fosfatada 15 mg de fósforo/mL	Comprimidos 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 comprimido
Xarope simples	300 mL	
Solução conservante	10 mL	
Essência	1 mL	
Água destilada	1.000 mL	

Legenda: qsp = quantidade suficiente para

Para identificar o preço de preparações desse tipo, foi empreendida uma consulta a três farmácias de manipulação regularmente estabelecidas em duas capitais do Brasil. Os preços obtidos foram:

Tabela 18: Preços coletados para preparações magistrais à base de fósforo

Estabelecimento	Solução (1.000 ml)	Comprimidos/cápsulas
Farmácia 1	R\$ 101,39	Não produz
Farmácia 2	R\$ 335,00	R\$ 96,00 (100 unid.)
Farmácia 3	R\$ 59,90	R\$ 28,80 (60 unid.)

Calculando-se a quantidade de fósforo elementar (em mg) para cada mL ou cápsula e aplicando-se os preços das cotações empreendidas nas três farmácias, calculou-se que o preço para cada mg de fósforo é de R\$ 0,01, em média.

A Tabela 19 apresenta uma estimativa de gastos diários e anuais com a reposição de fósforo em pacientes com hipofosfatemia, usando como bases as doses diárias preconizadas pelo PCDT nº 451 – Raquitismo e Osteomalácia (39) e o preço de R\$ 0,01/mg de fósforo, conforme calculado anteriormente, em com vários pesos corporais dos pacientes. O custo anual é calculado com base em 365 dias por ano.

Tabela 19: Gastos estimados para tratamentos de reposição de fósforo

Peso (Kg)	30 mg/Kg/dia			60 mg/Kg/dia		
	Dose diária (mg)	Custo diário	Custo anual	Dose diária (mg)	Custo diário	Custo anual
10	300	R\$ 3,00	R\$ 1.095,00	600	R\$ 6,00	R\$ 2.190,00
15	450	R\$ 4,50	R\$ 1.642,50	900	R\$ 9,00	R\$ 3.285,00
20	600	R\$ 6,00	R\$ 2.190,00	1.200	R\$ 12,00	R\$ 4.380,00
25	750	R\$ 7,50	R\$ 2.737,50	1.500	R\$ 15,00	R\$ 5.475,00
30	900	R\$ 9,00	R\$ 3.285,00	1.800	R\$ 18,00	R\$ 6.570,00

35	1.050	R\$ 10,50	R\$ 3.832,50	2.100	R\$ 21,00	R\$ 7.665,00
40	1.200	R\$ 12,00	R\$ 4.380,00	2.400	R\$ 24,00	R\$ 8.760,00
45	1.350	R\$ 13,50	R\$ 4.927,50	2.700	R\$ 27,00	R\$ 9.855,00
50	1.500	R\$ 15,00	R\$ 5.475,00	3.000	R\$ 30,00	R\$ 10.950,00
55	1.650	R\$ 16,50	R\$ 6.022,50	3.300	R\$ 33,00	R\$ 12.045,00
60	1.800	R\$ 18,00	R\$ 6.570,00	3.600	R\$ 36,00	R\$ 13.140,00
65	1.950	R\$ 19,50	R\$ 7.117,50	3.900	R\$ 39,00	R\$ 14.235,00
70	2.100	R\$ 21,00	R\$ 7.665,00	4.200	R\$ 42,00	R\$ 15.330,00
75	2.250	R\$ 22,50	R\$ 8.212,50	4.500	R\$ 45,00	R\$ 16.425,00
80	2.400	R\$ 24,00	R\$ 8.760,00	4.800	R\$ 48,00	R\$ 17.520,00

Para o calcitriol, foi realizada uma busca na Lista de Preços Máximos de Medicamentos no Brasil, publicada pela CMED (Câmara de Medicamentos) da ANVISA, e vigente em maio de 2020 (70), tendo sido localizados três produtos contendo calcitriol como monocomponente, para administração por via oral, conforme apresentado na Tabela 20. A coluna “Preço/mcg” pode ser interpretado como “Preço de venda ao governo”, que considera a exclusão de impostos (sem 12%, referentes a PIS<sup>33</sup> e COFINS<sup>34</sup> ou ICMS<sup>35</sup>) e a aplicação de redução relativa ao CAP – Coeficiente de Adequação de Preços, que atualmente está fixado em 20,09%<sup>36</sup>. O cálculo do preço médio por mcg de calcitriol resultou em R\$ 6,79.

Tabela 20: Preços de medicamentos à base de calcitriol

Marca	Fabricante	Apresentação embalagem	PF 0%	Preço/mcg
OSTRIOL	ASPEN PHARMA IND. FARM. LTDA	0,25 MCG CAP GEL MOLE CT BL AL PLAS AMB X 30	R\$ 58,67	R\$6,25
SIGMATRI OL	GERMED FARMACEUTICA LTDA	0,25 MCG CAP MOLE CT FR VD AMB X 30	R\$ 47,18	R\$5,03
ROCALTRO L	PRODUTOS ROCHE QUÍM. FARM. S.A.	0,25 MCG CAP GEL MOLE CT FR VD AMB X 30	R\$ 85,43	R\$9,10

Obs.: PF = Preço Fábrica<sup>37</sup>

<sup>33</sup> PIS (Programa de Integração Social) é uma tributação federal sobre pessoas jurídicas, com objetivo de financiar o pagamento do seguro-desemprego, abono e participação na receita para os trabalhadores

<sup>34</sup> COFINS (Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social) é uma tributação federal, incidente sobre a receita bruta das empresas em geral, destinada a financiar a previdência, a saúde e a assistência social.

<sup>35</sup> ICMS (Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação) é um imposto estadual sobre operações comerciais e de transporte que considera diversos fatores, como origem, destino, produto, empresa, cliente e enquadramento tributário das empresas, podendo variar as suas alíquotas em função de todos esses fatores.

<sup>36</sup>

[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/0/Comunicado\\_n\\_11\\_de\\_19\\_de\\_dezembro\\_de\\_2019\\_CAP.pdf/be39821c-d5f8-4138-bbd2-3fed578ba549](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/0/Comunicado_n_11_de_19_de_dezembro_de_2019_CAP.pdf/be39821c-d5f8-4138-bbd2-3fed578ba549)

<sup>37</sup> Preço Fábrica é o preço praticado pelas empresas produtoras ou importadoras do produto e pelas empresas distribuidoras; é o preço máximo permitido para venda a farmácias, drogarias e para entes da Administração Pública

O uso dos valores da Tabela 20 permite calcular que o preço médio de 1 mcg de calcitriol seja de R\$ 6,79.

De acordo com o pelo PCDT nº 451 – Raquitismo e Osteomalácia (35), nos casos de raquitismo hipofosfatêmico secundário à perda tubular de fósforo, a dose recomendada de calcitriol é de 0,03 a 0,07 mcg/Kg/dia. A Tabela 21 apresenta uma estimativa de gastos diários e anuais com a terapia à base de calcitriol, usando como bases as doses diárias preconizadas pelo PCDT e o preço de R\$ 6,79/mcg de calcitriol, conforme calculado anteriormente, com vários pesos corporais dos pacientes.

*Tabela 21: Gastos estimados para a suplementação de calcitriol*

Peso (Kg)	0,03 mcg/Kg/dia			0,07 mcg/Kg/dia		
	Dose diária (mcg)	Custo diário	Custo anual	Dose diária (mcg)	Custo diário	Custo anual
10	0,30	R\$ 2,04	R\$ 743,51	0,70	R\$ 4,75	R\$ 1.734,85
15	0,45	R\$ 3,06	R\$ 1.115,26	1,05	R\$ 7,13	R\$ 2.602,27
20	0,60	R\$ 4,07	R\$ 1.487,01	1,40	R\$ 9,51	R\$ 3.469,69
25	0,75	R\$ 5,09	R\$ 1.858,76	1,75	R\$ 11,88	R\$ 4.337,11
30	0,90	R\$ 6,11	R\$ 2.230,52	2,10	R\$ 14,26	R\$ 5.204,54
35	1,05	R\$ 7,13	R\$ 2.602,27	2,45	R\$ 16,64	R\$ 6.071,96
40	1,20	R\$ 8,15	R\$ 2.974,02	2,80	R\$ 19,01	R\$ 6.939,38
45	1,35	R\$ 9,17	R\$ 3.345,77	3,15	R\$ 21,39	R\$ 7.806,80
50	1,50	R\$ 10,19	R\$ 3.717,53	3,50	R\$ 23,77	R\$ 8.674,23
55	1,65	R\$ 11,20	R\$ 4.089,28	3,85	R\$ 26,14	R\$ 9.541,65
60	1,80	R\$ 12,22	R\$ 4.461,03	4,20	R\$ 28,52	R\$ 10.409,07
65	1,95	R\$ 13,24	R\$ 4.832,78	4,55	R\$ 30,89	R\$ 11.276,49
70	2,10	R\$ 14,26	R\$ 5.204,54	4,90	R\$ 33,27	R\$ 12.143,92
75	2,25	R\$ 15,28	R\$ 5.576,29	5,25	R\$ 35,65	R\$ 13.011,34
80	2,40	R\$ 16,30	R\$ 5.948,04	5,60	R\$ 38,02	R\$ 13.878,76

Em relação ao burosumabe, os preços aprovados para Crysvita® (burosumabe) são apresentados na Tabela 22. A coluna “Preço ao governo” considera a exclusão de impostos (sem 12%, referentes a PIS e COFINS, bem como sem qualquer alíquota de ICMS) e a aplicação de redução relativa ao CAP – Coeficiente de Adequação de Preços, no valor de 20,09%. O preço por mg de burosumabe é R\$ 1.016,74 e igual em todas as apresentações do produto, após a aplicação das correções mencionadas.

*Tabela 22: Preços de Crysvita (burosumabe) para cada apresentação comercial*

	Apresentação	PF	Preço ao	Preço/mg
--	--------------	----	----------	----------

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

**Legenda:** PF = Preço Fábrica

As doses preconizadas de burosumabe são de 0,8 mg/Kg de peso em pacientes pediátricos (1 a 17 anos) e de 1 mg/Kg de peso em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos). Observando-se tabelas de correspondência de peso em relação à idade no Brasil (71), verifica-se que o peso médio de um indivíduo entre as idades de 1 a 17 anos varia de 11 a 67 Kg, aproximadamente, sendo que os adultos – para indivíduos normais – geralmente têm peso superior a 65 Kg. Esta premissa foi usada para a elaboração da Tabela 23, à qual estima os custos de utilização de burosumabe nas faixas de idade pediátrica e adulta, estabelecendo as respectivas doses por Kg de peso corporal e os gastos com o burosumabe. Deve ser lembrado que a posologia para pacientes pediátricos prevê a aplicação de burosumabe a cada 2 semanas (ou seja, 26 aplicações por ano) e a cada 4 semanas em adultos (ou seja, 13 aplicações por ano).

*Tabela 23: Gastos estimados com a aplicação de burosumabe por paciente e idade*

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

Os cálculos apresentados nesta seção destinam-se a fins informativos e comparativos, em função das limitações mencionadas a seguir:

- As relações entre peso e idade não são exatas, particularmente em relação aos pacientes com XLH, os quais tem menores estatura e peso em relação à população não afetada pela doença; o peso médio dos pacientes com XLH em geral situam-se na pontuação -1,00 do escore Z, conforme apresenta-se no “Anexo 3: Ajustes para o cálculo do peso corporal médio”.
- Os preços usados para essa análise são colhidos de fontes oficiais, mas na prática podem ocorrer variações de toda a natureza, com maior probabilidade de serem menores do que os

mencionados.

- As doses foram calculadas com precisão, porém na prática podem ocorrer arredondamentos de doses e perda/aproveitamentos de frascos, particularmente em relação ao burosumabe (embora o fabricante não recomende o compartilhamento de doses entre pacientes diferentes ou o armazenamento de produto já aberto). Estes fatores não foram considerados nesta análise, por não haver ainda conhecimento suficiente sobre como se dará a utilização de burosumabe no cenário brasileiro.
- Os custos de administração de burosumabe foram considerados irrisórios, já que o medicamento é administrado por via subcutânea, o que implica na utilização de 26 (uso pediátrico) ou 13 (uso adulto) seringas descartáveis com agulha, o que geraria um custo adicional não superior a R\$ 100,00 por ano (considerando que esses materiais custam cerca de R\$ 4,00 em preço ao consumidor).

#### 7.2.4. Outros custos de tratamento e monitorização

Foi encontrada pouca informação em bancos de dados sobre os padrões de cuidados realizados no Brasil para os pacientes com XLH. As informações disponíveis no DATASUS referem-se ao CID-10 do grupo E83.3 – *Distúrbios do metabolismo do fósforo*, o qual inclui não apenas a hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, mas também outros distúrbios que são caracterizados por alterações no metabolismo do fósforo, o que impossibilitou extrair informações específicas a respeito de eventos envolvendo a XLH.

Desta forma, os demais cuidados que cercam a XLH serão apresentados em conformidade com práticas publicadas em periódicos e referendadas por especialistas.

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

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

Algumas publicações científicas [p.ex., (14,26,46)], dados obtidos pela Ultragenyx de organizações de saúde no Canadá e Reino Unido e opiniões de especialistas permitiram compor um conjunto de procedimentos médicos que são comuns aos cuidados realizados em pacientes com XLH. As descrições desses procedimentos foram pesquisadas à luz daqueles que são oferecidos no SUS, através de análise dos códigos e descrições disponíveis nas tabelas do sistema SIGTAP<sup>38</sup>.

Os procedimentos cuja descrição que correspondia aos sugeridos, ou aqueles que mais se assemelhavam a eles, foram então pesquisados em um banco de dados interno com cerca de 90 Gb coletados dos arquivos de acesso público do DATASUS (73,74) relativos aos anos 2013 até 2018, para dados hospitalares e ambulatoriais. Esses dados foram processados em nuvem (*Amazon Web Services*), com o uso do software *Tableau Desktop Professional Edition* versão 2019.3.6. Nessa busca, as chaves de seleção usadas foram os códigos/descrições dos procedimentos conforme o SIGTAP e a classificação do CID-10 E83.3 – *Distúrbios do metabolismo do fósforo*, sem restrições quanto à idade e/ou unidade federativa.

Muito raramente foram encontradas combinações entre os procedimentos e o CID-10 mencionado para permitir estabelecer uma relação entre possíveis casos de XLH e o custo dos procedimentos. Desta maneira, optou-se obter o valor médio reembolsado pelo SUS com base apenas nos procedimentos,

---

<sup>38</sup> SIGTAP = Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (98)

usando o período de 5 anos (2013 – 2018). Não foi cogitada a hipótese de atualizar os valores nesse período, por saber que as tabelas do SUS não sofreram mudanças e por ter sido percebido, por amostragem, que os valores médios em 2013 e 2018 foram praticamente iguais. O uso de medianas também foi experimentado, mas não resultou em diferenças significativas em relação ao valor médio.

Para os recursos que serão mostrados aqui, as frequências de utilização/consumo serão apresentadas no capítulo que trata do modelo de custo-efetividade e no anexo que apresenta as características técnicas do modelo.

### 7.2.5. Custos com o monitoramento dos pacientes

Tendo sido aplicado o preâmbulo anterior, a Tabela 24 mostra os procedimentos sugeridos para a monitorização de pacientes com XLH em tratamento (com fosfato e vitamina D ou burosumabe). Os códigos de procedimento correspondem exatamente ao que está previsto na literatura ou, quando não estavam disponíveis nas tabelas SIGTAP, identificados entre aqueles cuja finalidade mais se assemelhava ao objetivo do monitoramento<sup>39</sup>. As frequências de realização dos procedimentos e exames correspondem àquelas que foram publicadas e validadas em conversações com especialistas, e é previsto que ocorram continuamente por toda a vida do paciente.

*Tabela 24: Procedimentos associados à monitorização de pacientes com XLH*

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

<sup>39</sup> Por exemplo: dosagem de cálcio sérico (existente no SIGTAP) versus dosagem de cálcio urinário (não existente no SIGTAP)

		meses
--	--	-------

**Obs.:** as linhas onde um nome de procedimento é descrito antes do código corresponde a uma associação feita entre a descrição procurada e o código do SUS mais assemelhado.

### 7.2.6. Custos com apoio a mobilidade

Outro grupo de recursos necessários aos pacientes da XLH são dispositivos e procedimentos de apoio à mobilidade, tais como fisioterapia e órteses/próteses não-cirúrgicas, cujo custeio está previsto no SUS, sob os códigos e valores apresentados na Tabela 25.

*Tabela 25: Dispositivos e procedimentos usados no apoio à mobilidade*

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

### 7.2.7. Custos com o tratamento da dor

Como foi amplamente descrito neste PTC, os pacientes com XLH apresentam quadros dolorosos crônicos, com uma significativa porcentagem deles requerendo farmacoterapia para esse controle.

A disponibilidade de medicamentos para a dor é relativamente ampla, mas foram selecionados dois medicamentos que são frequentemente usados para dores de natureza ortopédica e que são fornecidos pelo sistema público de saúde, apresentados na Tabela 26.

*Tabela 26: Medicamentos mais comumente usados para o controle da dor em adultos*

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

**Obs.:** o cálculo do preço foi feito de maneira semelhante ao descrito para os outros medicamentos (Preço Fábrica isento de impostos e com a aplicação do CAP e com um ano correspondendo a 365 dias).

Além dos custos diretos de uso dos opioides, seu uso pode estar associado a adversidades de gravidade leve a moderada (constipação, tontura, sonolência, fadiga, ondas de calor, aumento da transpiração, náusea, prurido e vômito) e feitos adversos de maior gravidade, tais como abuso e dependência, sequelas somáticas e psicológicas (incluindo transtornos depressivos, transtornos de ansiedade, distúrbios do sono, disfunção sexual e delírio), riscos de superdosagem fatal e não fatal e, ainda, eventos cardiovasculares, danos endocrinológicos e acidentes com veículos motorizados. O uso de opioides pode, também, ser incompatível com tarefas críticas à capacidade de tomar decisões (72).

Uma metanálise elaborada por Els *et al* (2018) para a Cochrane, mostrou que esses vários eventos adversos, incluindo eventos adversos graves, estão associados ao uso a médio e longo prazo de opioides no CNCP. A taxa absoluta de eventos para qualquer evento adverso com opióides em ensaios que usaram um placebo como comparação foi de 78%, com uma taxa absoluta de eventos de 7,5% para qualquer evento adverso grave (72).

Em relação aos AINEs, até mesmo o paracetamol, sobre o qual vários grandes estudos observacionais confirmaram apresentar um melhor perfil de efeitos colaterais em comparação com outros AINEs, uma revisão sistemática elaborada por Roberts *et al* (2016) mostra que este fármaco implica em um aumento na taxa de risco para (73):

- EAs cardiovasculares com OR = 1,19 (IC95% 0,81 a 1,75) a 1,68 (IC95% 1,10 a 2,57),
- EAs do trato gastrointestinal com OR = 1,11 (IC95% 1,04 a 1,18) a 1,49 (IC95% 1,34 a 1,66),
- Redução  $\geq 30\%$  na taxa de filtração glomerular com OR = 1,40 (IC95% 0,79 a 2,48) a 2,19 (IC95% 1,4 a 3,43).

Para a população pediátrica, os custos usados no modelo de Análise de Custo-Efetividade incluem apenas fisioterapia. Não são considerados custos de medicamentos para dor em pacientes pediátricos.

### 7.2.8. Custos com a correção cirúrgica de deformidades

Outro grupo de recursos frequentemente necessário aos pacientes com XLH é o dos tratamentos cirúrgicos. Esses indivíduos apresentam, durante o crescimento, elevado risco de desenvolvimento de distúrbios ósseos que alteram o alinhamento em relação à morfologia normal dos membros, particularmente os inferiores, prejudicando a locomoção e causando dores. Dessa forma, são frequentemente tratados cirurgicamente para a correção de deficiências tais como *geno valgo*<sup>40</sup> e *geno varo*<sup>41</sup>, além de distúrbios adquiridos em função da doença, tais como osteoartrites de joelho e quadris e entesopatias, sem contar outras complicações de maior gravidade, porém menos frequentes, tais como malformação de Chiari.

A Tabela 27 apresenta uma lista com procedimentos cirúrgicos mais comumente verificados em pacientes com XLH (listagem não exaustiva). Diferentemente das tabelas apresentadas anteriormente, esta tabela foi construída com dados coletados diretamente do DATASUS, através de sua base de dados hospitalares de acesso público (74). A coluna “Amostragem” apresenta o número de registros dessas cirurgias identificados no período compreendido entre os anos 2013 e 2018, independentemente da causa, técnica que foi empregada para aumentar a validade dos valores apresentados, uma vez que não foi possível extrair dos dados uma casuística referente a pacientes com XLH. Cumpre mencionar que os valores de reembolso correspondem àqueles efetivamente pagos pelo SUS (não apenas o valor previsto nas tabelas SIGTAP) e que, a priori, já incluem o procedimento, materiais e honorários médicos; possivelmente deve haver outros custos, relacionados o tratamento de complicações pré e pós-alta, que não são identificáveis por não haver meios para identificar os pacientes e realizar análises com dados longitudinais.

Tabela 27: Procedimentos cirúrgicos frequentes em pacientes com XLH

Procedimento	Valor médio	Amostragem
04.08.06.019-0 - OSTEOTOMIA DE OSSOS LONGOS EXCETO DA MÃO E DO PÉ	R\$ 1.659,16	18.970
04.08.04.012-2 - EPIFISIODESE DO TROCANTER MAIOR DO FÊMUR	R\$ 889,05	6.621
04.08.04.013-0 - EPIFISIODESE FEMORAL PROXIMAL IN SITU		
04.08.04.004-1 - ARTROPLASTIA DE QUADRIL (NÃO CONVENCIONAL)	R\$ 4.518,52	458
04.08.05.006-3 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMARIA DO JOELHO	R\$ 6.093,20	27.360

### 7.2.9. Custos associados ao tratamento de fraturas e problemas odontológicos

Devido ao raquitismo, as fraturas ósseas são problemas frequentes entre os pacientes com XLH e não foi identificada, através da literatura, uma localização predominante (membros superiores ou inferiores). Desta forma, foi empregada uma outra estratégia para obter os custos médios desses eventos.

A estratégia usada foi buscar os tratamentos associados aos CID-10 M80.8 – *Outras osteoporoses com fratura patológica* e M80.9 – *Osteoporose não especificada com fratura patológica*, já que, segundo

<sup>40</sup> *Geno valgo* é uma alteração na morfologia dos ossos das pernas que faz com que os joelhos apontem para dentro

<sup>41</sup> *Geno varo* é uma alteração na morfologia dos ossos das pernas que faz com que os joelhos fiquem mais afastados que o normal.

Próspero *et al* (2014), “*toda fratura é patológica; no entanto, quando a fratura decorre em virtude de alteração pregressa da estrutura óssea, deve ser designada ‘fratura em osso patológico’, independentemente da natureza do processo que a desencadeou*” (75). Entre esse grupo de pacientes também foi observado um consumo elevado de atendimentos fisioterapêuticos para reabilitação física / alterações motoras, uso de calcitriol e consultas médicas em atenção especializada, o que sugere que tais pacientes sejam acometidos pela hipofosfatemia. Usando esta estratégia, foram recuperados 656 registros de internação no período entre 2013 e 2018, cujo valor médio foi de R\$ 3.943,00.

Outro problema constante dos pacientes com XLH é a ocorrência frequente de problemas odontológicos, com abscessos e cáries dentárias. Na ocorrência deste tipo de evento, os valores de reembolso praticados pelo SUS são bastante semelhantes, e assim foi escolhido o código 03.07.02.008-8 - RETRATAMENTO ENDODÔNTICO EM DENTE PERMANENTE BI-RADICULAR, com um valor unitário de R\$ 5,71 por cada tratamento.

#### 7.2.10. Custos com cuidados terminais

Para a avaliação econômica também foram considerados os custos com cuidados no final da vida, uma vez que a doença é incurável e vitalícia. Deve ser observado que, embora a XLH não seja causa direta de morte, a literatura científica mostra que a expectativa de vida dos acometidos (64 anos, IQR 58 – 74) não foi igual ao da população normal (72,5 anos, IQR 29 – 71) em um estudo conduzido no Reino Unido (32). Assim, um paciente que vai a óbito de forma mais precoce antecipa um custo - financeiro, social e humanístico – que não é o mesmo de outro paciente que tem expectativa de vida mais prolongada.

Não há muitos estudos que tenham avaliado os custos no final da vida no Brasil. Foi utilizado um estudo publicado por Ribeiro *et al* (2018) que analisou os custos de pacientes terminais com câncer em cuidados paliativos na perspectiva do SUS, tanto em atendimento nosocomial quanto domiciliar. Para uma população com idades médias de 62 ±13 anos (nosocomial) e 70 ±11,9 anos (domiciliar), os custos médicos diretos por indivíduo foram de R\$ 724,30 e R\$ 848,63 por mês, respectivamente (76). Mesmo sabendo-se que as causas de óbito deste estudo são diferentes daquelas observadas nos pacientes com XLH, assumiu-se que os custos podem ser iguais. O impacto financeiro na população avaliada pelo modelo não será causa de alterações significativas, perante os demais custos.

#### 7.2.11. Custos indiretos

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

Tratar um paciente com XLH e reduzir as suas incapacidades físicas até o máximo possível da normalidade significará ter, além dos aspectos éticos e humanísticos, um cidadão capaz de produzir bens e serviços, sendo economicamente ativo, com possibilidade de devolver o investimento em saúde do Estado na forma de Produto Interno Bruto.

Tendo essas considerações em conta, os custos indiretos foram calculados a uma base de PIB *per capita*. Segundo o IBGE, o PIB *per capita* no Brasil foi de US \$8.920,76 em 2018<sup>42</sup>, valor que, convertido pela taxa de câmbio vigente em 31/12/2018 (R\$ 3,84 : 1 US \$), resulta em R\$ 34.255,72 anuais por indivíduo.

Para os pacientes que são tratados com fosfato e vitamina D, a perda de produtividade é estimada em 25%, enquanto nos tratados com burosumabe a perda é estimada em 10%.

### 7.3. Análises de Custo-Efetividade

Um modelo matemático de Análise de Custo-Efetividade foi produzido pela Ultragenyx para dar suporte

---

<sup>42</sup> <https://sidra.ibge.gov.br/>

às avaliações econômicas, tendo sido customizado localmente para que pudesse refletir os valores econômicos e padrões assistenciais brasileiros, até onde foi possível, referindo-se aos cuidados e desfechos vinculados à hipofosfatemia ligada ao cromossomo X.

O modelo é construído em uma planilha MS Excel com base em uma estrutura de Markov. Custos e eficácia são acumulados ao longo do tempo para dois braços de tratamento, sendo um constituído pelo tratamento com fosfato e vitamina D e o outro pelo burosumabe. O valor de RCEI (Razão de Custo-Efetividade Incremental, ou ICER) é estimado pela comparação entre o burosumabe versus o tratamento com fosfato e vitamina D. O modelo realiza análise determinística com a adição de uma análise probabilística de sensibilidade, com o uso de simulação de Monte Carlo.

O modelo é dividido em duas populações (pediátrica e adulta) com base na utilização do tratamento com fosfato e vitamina D, entre outros fatores. Os estudos clínicos realizados com o burosumabe detectaram que esse tratamento era adotado por 100% da população com idades de 1 a 17 anos, enquanto na população adulta o uso de fosfato e de vitamina D foi observado em 73% e 81% dos pacientes, respectivamente (60,77), com tendência a se elevar ou reduzir de acordo com a presença ou não de fraturas ativas, sintomatologia e após cirurgias ortopédicas e tratamentos odontológicos. É fato de que não existe consenso em relação ao tratamento com fosfato e vitamina D para a XLH na população adulta, já que os benefícios não são comprovados por ensaios clínicos bem conduzidos e, ainda, há um comprovado risco de desenvolvimento de nefrocalcinose, hiperparatireoidismo e doença renal crônica (44). Na população adulta, a inclusão do tratamento com fosfato e vitamina D na construção do modelo econômico foi decidida devido ao fato de ser a única terapia em uso corrente, mesmo na ausência de evidências sólidas, sendo uma escolha a critério do profissional tratador e/ou do paciente. No modelo, os percentuais de uso dessa terapia seguem os valores comentados anteriormente.

Os atributos-chave do modelo são apresentados na Tabela 28.

*Tabela 28: Atributos-chave do modelo de custo-efetividade*

<b>Atributo</b>	<b>Descrição</b>
População alvo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pediátrico: pacientes com XLH e idade &lt; 18 anos</li> <li>• Adulto: pacientes com XLH e idade ≥18 anos</li> </ul>
Perspectiva	SUS (Sistema Único de Saúde do Brasil)
Taxa de desconto	5% para custo e eficácia
Horizonte temporal	Tempo de vida
Duração dos ciclos	6 meses
Intervenção	Burosumabe (Crysvita®)
Comparador	Tratamento com fosfato e vitamina D ou não-tratamento (parte dos adultos)

Entradas do modelo	<p><i>Inputs de eficácia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probabilidades de transição entre estados de saúde caracterizados por RSS baixo – RSS alto para períodos pediátricos (&lt;18 anos)</li> <li>• Probabilidades de transição entre os estados com e sem fratura para períodos adultos (≥ 18 anos)</li> </ul> <p><i>Inputs de custos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Custos com medicamentos para tratamento da XLH</li> <li>• Custos de acompanhamento e monitorização</li> <li>• Custos associados ao tratamento da dor e apoio à mobilidade</li> <li>• Custos de cirurgias corretivas</li> <li>• Custos associados a fraturas</li> <li>• Custo com cuidados terminais</li> </ul> <p><i>Inputs de utilidade:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escores de utilidade associados a diferentes estados RSS para períodos pediátricos (&lt;18 anos)</li> <li>• Escores de utilidade, dependendo do estado de fratura e tratamento, para períodos adultos (≥ 18 anos)</li> </ul>
Saídas do modelo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficácia: AVs (Anos de Vida) e QALYs (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade)</li> <li>• Custos: custos com medicamentos para o tratamento da XLH, custos de acompanhamento e monitorização, custos associados ao tratamento da dor e apoio à mobilidade, custos de cirurgias corretivas, custos associados a fraturas e custos com cuidados terminais</li> <li>• ICER: custo incremental por AV ganho e custo incremental por QALY ganho</li> </ul>

Na análise de pacientes pediátricos, os pacientes transitam entre estados de saúde denominados RSS alto e RSS baixo. Esta denominação refere-se ao *Rickets Severity Score* (RSS), sistema de avaliação da gravidade e prognóstico de desfechos do raquitismo criado em 2019 por Thacher *et al* (78) e usado no acompanhamento de acometidos pela XLH.

Os escores de RSS podem atingir um limite de 10 pontos (4 para o punho e 6 para o joelho), sendo que os valores maiores se relacionam com doença mais grave. O escore RSS dos indivíduos com XLH é dividido em 2 grupos: RSS alto (escore  $\geq 1,5$ ) e RSS baixo (escore  $< 1,5$ ). Indivíduos com RSS mais alto apresentam características clínicas mais graves, incluindo crescimento prejudicado, menor capacidade de caminhar, dor autorreferida mais intensa e pior escore de função física (78).

### 7.3.1. Estrutura geral do modelo

O modelo de custo-efetividade foi construído para avaliar separadamente uma população pediátrica (idades de 1 a 17 anos) e uma população adulta (idade  $\geq 18$  anos).

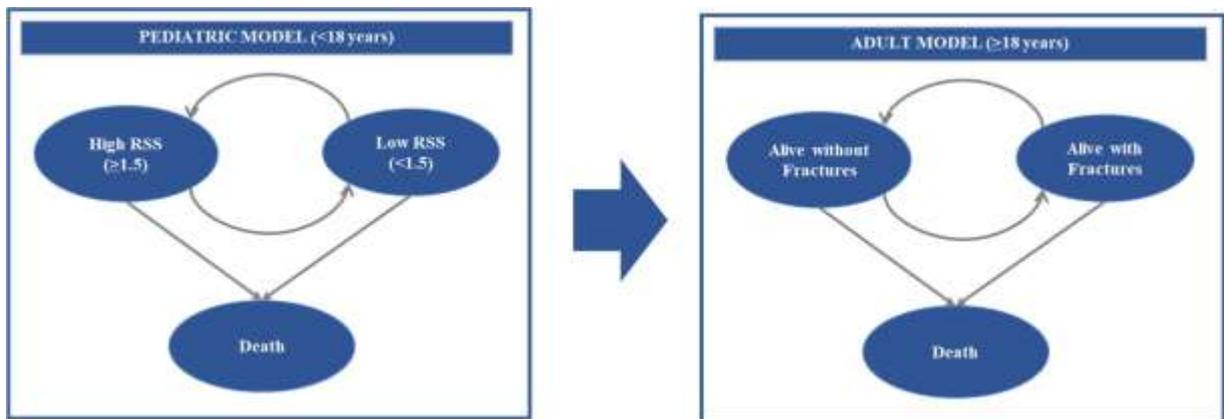
Os pacientes pediátricos ingressam no modelo a qualquer momento na faixa de idade (1 a 17 anos) e enquanto não completarem 18 anos, os ciclos de Markov são executados na forma apresentada do lado esquerdo da Figura 11, com transições bidirecionais entre estados de RSS alto ( $\geq 1,5$ ) e RSS baixo ( $< 1,5$ ). Ao completar 18 anos, tais pacientes prosseguem com os tratamentos (burosumabe ou tratamento com fosfato e vitamina D) até o final de suas vidas, porém as transições entre estados de saúde (e seus efeitos na qualidade de vida) passam a ser aquelas próprias da fase adulta.

Os pacientes adultos ingressam diretamente nos ciclos de estados de saúde “vivo sem fraturas”, “vivo com fraturas” e “morte” (Figura 11). Tanto os adultos quanto as crianças após completar 18 anos são impedidos de transitar para os estados de saúde próprios do período infantil.

Em ambos os casos podem ocorrer transições absorventes para a morte. e os pacientes são simulados até 76,7 anos, que é a expectativa de vida atual da população brasileira<sup>43</sup>.

<sup>43</sup> <http://www.ibge.gov.br/>

Figura 11: Estrutura geral do modelo de custo-efetividade para XLH



Mais detalhes técnicos do modelo são apresentados em anexo.

### 7.3.2. Resultados da análise de custo-efetividade na população pediátrica

#### 7.3.2.1. Análise determinística - pediátricos

Para a simulação determinística envolvendo a população pediátrica (1 a 17 anos), a análise de custo-efetividade apresentou os resultados apresentados na Tabela 28 (valores descontados em 5% para custos e desfechos, conforme diretrizes da CONITEC (69)):

Tabela 29: Resultados da Análise de Custo-Efetividade determinística em pediatria

	Burosumabe	Fosfato e vitamina D	Diferença
<b>Custos totais</b>	R\$ 7.045.132,28	R\$ 261.372,13	R\$ 6.783.760,15
<b>Anos de vida</b>	19,7	19,7	0
<b>QALYs</b>	15,0	12,2	2,8
<b>RCEI</b>	R\$ 2.401.312,64 / QALY		

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

O modelo de Análise de Custo-Efetividade criado pela Ultragenyx permite a avaliação dos mesmos números apresentados na Tabela 29 sem a aplicação do desconto de 5% em custos e efetividade. Usando essa alternativa, foi observado que a expectativa de vida estimada pelo modelo é de 67,7 anos, quando a expectativa de vida média de um brasileiro sem a doença é de 76,7 anos, de acordo com o IBGE. Este resultado está alinhado com a observação de que a XLH não implica em óbito precoce, ainda que cause uma redução de aproximadamente 9 anos da expectativa de vida. Portanto, um indivíduo que nasce com XLH tem a expectativa de viver com as consequências dessa doença durante todos os 67,7 anos de vida.

Ainda utilizando valores não descontados, o número de QALYs para o grupo burosumabe é de 45,7 versus

38,8 para o grupo do tratamento com fosfato e vitamina D, resultando em uma diferença de praticamente 7 QALYs a favor do burosumabe; nessa linha de cálculo, o valor da RCEI é reduzido para R\$ 1.922.192,36 por QALY.

### 7.3.2.2. Análise probabilística - pediátricos

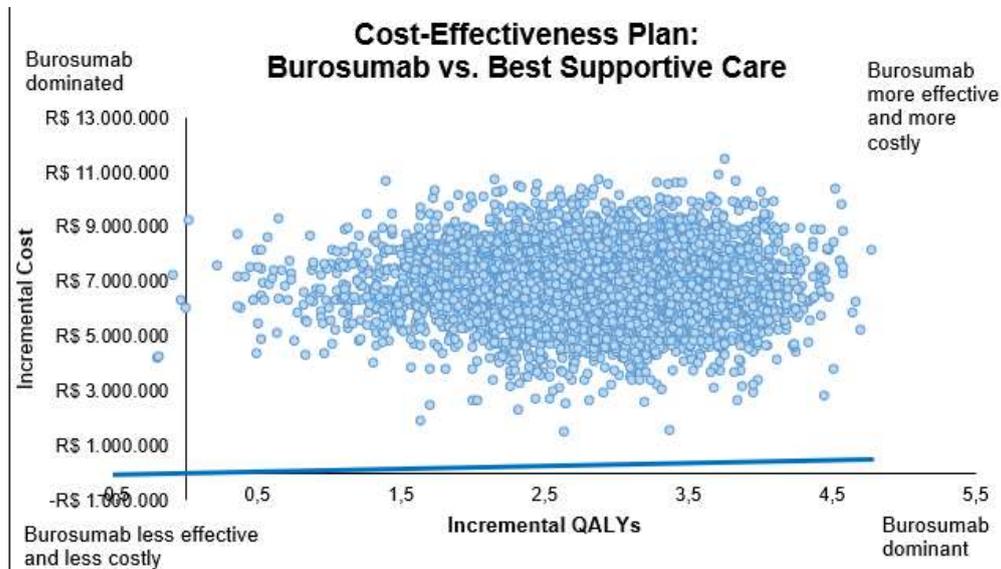
A execução de uma análise probabilística com 5.000 iterações (repetições) mostrou valores bastante próximos dos resultados da análise determinística, conforme apresentado na Tabela 30.

*Tabela 30: Resultados da Análise de Custo-Efetividade probabilística em pediatria*

	<b>Burosumabe vs fosfato e vitamina D</b>
<b>Custo incremental probabilístico</b>	
Média	R\$ 6.838.833,17
Mediana	R\$ 6.791.830,20
<b>QALY incremental probabilístico</b>	
Média	2,86
Mediana	2,92
<b>ICER / RCEI probabilístico</b>	
Média	R\$ 2.872.944,78 / QALY

Os resultados do gráfico de dispersão dos dados para a análise probabilística (Figura 12) mostram uma significativa robustez para o custo incremental, com a maioria dos valores situados próximos à faixa da média e mediana citados na Tabela 30. Em relação ao incremento de QALYs, há de se considerar que os pacientes pediátricos são "acompanhados" no modelo por toda a vida, com ciclos de 6 meses e passando para a fase adulta, com outra metodologia de avaliação de QALYs nessa fase. Além disso, mesmo com esse amplo espectro de transições, apenas 3 simulações resultaram em valores negativos para QALY, enquanto a maioria se distribuiu na faixa da média e mediana mencionados na Tabela 30 e, além disso, uma parcela significativa situou-se acima desses valores. Tais resultados mostram que, na comparação com o tratamento com fosfato e vitamina D, o burosumabe oferece benefícios significativos para a saúde dos pacientes.

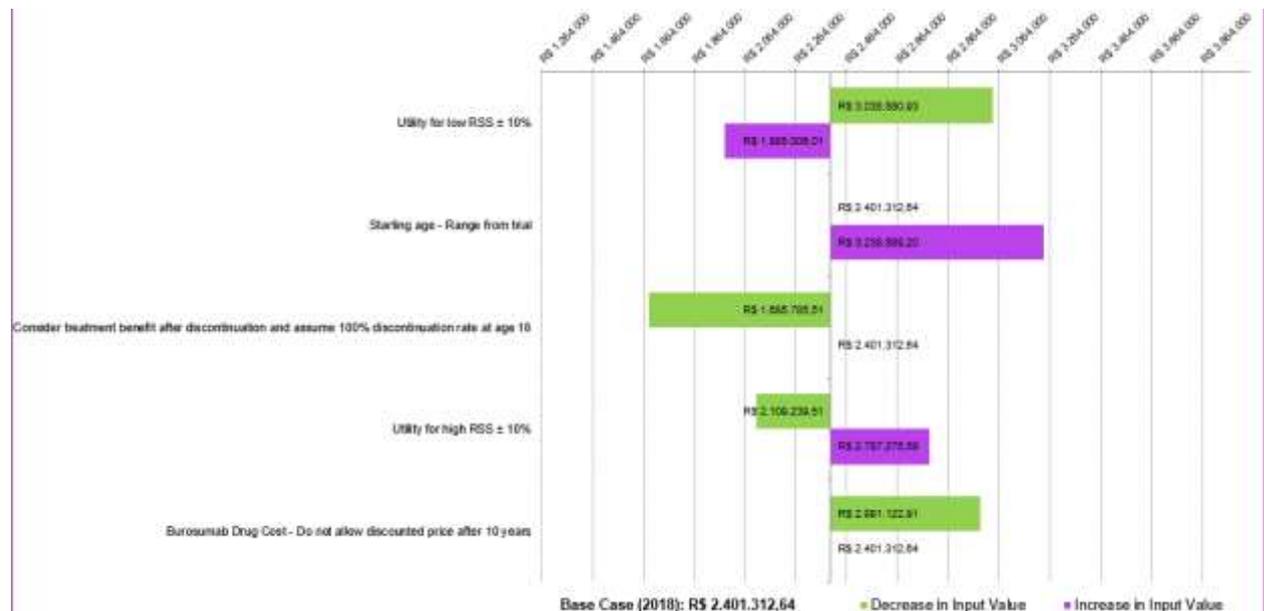
Figura 12: Gráfico de dispersão de custos incrementais vs QALYs incrementais - pediatria



### 7.3.2.3. Análise de Sensibilidade Univariada - pediátricos

Usando a metodologia aplicada à análise determinística, foram simulados mais de 30 cenários diferentes para avaliar o impacto de variações em parâmetros que podem influenciar as decisões baseadas no RCEI de burosumabe versus tratamento com fosfato e vitamina D. A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta os 5 parâmetros cuja variação, nos limites mencionados a seguir, geram maior impacto no valor do RCEI.

Figura 13: Gráfico de análise de sensibilidade univariada (Tornado) - pediatria



Os 5 parâmetros que mais influenciam os valores de RCEI são:

- **Sensibilidade do RCEI à variação de ±10% no escore de utilidade de RSS baixo:** essa variação leva

a mudança dos benefícios de 2,83 QALYs (caso-base) de 2,23 até 3,42 QALYs, portanto, o aumento dos escores de utilidade a redução no escore RSS (um dos benefícios oferecidos pelo tratamento com burosumabe) implicam em redução do RCEI, por implicar em melhor qualidade de vida;

- **Sensibilidade do RCEI à idade de início do tratamento:** neste ensaio de sensibilidade, a idade do paciente pediátrico ao início do tratamento foi variada, indo de 1 ano até um máximo de 13 anos, o que leva a um aumento do valor do custo incremental e, conseqüentemente, do RCEI;
- **Descontinuação do tratamento com burosumabe aos 16 anos de idade:** neste ensaio de sensibilidade, foi assumida a descontinuação de tratamento aos 16 anos, sendo mantidos os benefícios clínicos ganhos até essa descontinuação. Esse limite de idade de 16 anos para término do tratamento foi uma premissa criada pelo NICE (67), por considerar que o crescimento ósseo cessa aos 16 e 14 anos em rapazes e meninas, respectivamente.
- **Sensibilidade do RCEI à variação de  $\pm 10\%$  no escore de utilidade do RSS alto:** tal ensaio leva a observar uma variação no número de QALYs, os quais são iguais a 2,83 no caso-base e variam de 3,22 até 2,43 QALYs, afetando o valor do RCEI;
- **Fim do desconto automático de 30% no preço de burosumabe após 10 anos:** neste ensaio, é simulada a hipótese de que o burosumabe não tenha seu preço reduzido em 30% após 10 anos de uso, sendo que manter esse desconto é considerada a opção no caso-base.

Vale comentar uma aparente contradição entre as análises que lidam com as variações do escore RSS alto e RSS baixo. Na análise do RSS baixo, o incremento de QALYs é diretamente proporcional à variação de  $\pm 10\%$  em relação ao valor do caso-base, enquanto na análise do RSS alto, o resultado é inversamente proporcional. A razão para isso é a diferença na distribuição de pacientes em cada estado de RSS, com 24,6% deles no estado de RSS baixo e 75,4% no estado de RSS alto (distribuição provinda dos dados do NICE e do estudo CL-301 (57,67,79)). Uma vez que os dados apresentados nesta análise de sensibilidade referem-se à diferença entre os incrementos de QALYs entre o grupo burosumabe e o grupo tratamento com fosfato e vitamina D, o aumento de 10% no escore de utilidade para os pacientes de RSS alto gera mais impacto nos pacientes do grupo do tratamento com fosfato e vitamina D, acarretando essa diferença em relação aos pacientes com RSS baixo.

### 7.3.3. Resultados da análise de custo-efetividade na população adulta

#### 7.3.3.1. Análise determinística - adultos

Para a simulação determinística envolvendo a população adulta ( $\geq 18$  anos), a análise de custo-efetividade apresentou os resultados apresentados na Tabela 31 (valores descontados em 5% para custos e desfechos, conforme diretrizes da CONITEC (69)). O modelo assume, por condição *default*, que os pacientes iniciam o tratamento com uma idade média de 40 anos, valor que corresponde à idade média dos pacientes que foram avaliados no estudo CL-303 de Insogna *et al* (60). A simulação permite que a idade de entrada no modelo seja alterada de acordo com a necessidade do usuário, mas esta Análise de Custo-Efetividade usa essa idade como premissa porque os desfechos aplicados ao modelo estão baseados nessa população.

Tabela 31: Resultados da Análise de Custo-Efetividade determinística em adultos ( $\geq 18$  anos)

	Burosumabe	Tratamento com fosfato e vitamina D	Diferença
<b>Custos totais</b>	R\$ 4.763.833,31	R\$ 429.727,51	R\$ 4.334.105,80
<b>Anos de vida</b>	16	16	0

	,6	,6	
<b>QALYs</b>	10,7	9,0	1,7
<b>ICER / RCEI</b>	R\$ 2.534.873,52 / QALY		

**Obs.:** ICER = *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; QALY = *Quality-Adjusted Life Years* (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade); RCEI = Razão de Custo-Efetividade Incremental

Da mesma forma como foi comentado em relação à população pediátrica, o modelo de Análise de Custo-Efetividade criado pela Ultragenyx permite a avaliação dos mesmos números apresentados na Tabela 31 sem a aplicação do desconto de 5% em custos e efetividade. Considerando que o modelo assume que os pacientes iniciam o seu tratamento com a idade de 40 anos, o modelo estima que a expectativa de vida média dessa população seja de 36,4 anos, sob ambos os tratamentos. Ainda utilizando valores não descontados, o número de QALYs para o grupo burosumabe é de 23,1 versus 20,2 para o grupo do tratamento com fosfato e vitamina D, resultando em uma diferença de praticamente 2,9 QALYs a favor do burosumabe; nessa linha de cálculo, o valor da RCEI é reduzido para R\$ 2.111.342,12 por QALY.

### 7.3.3.2. Análise probabilística - adultos

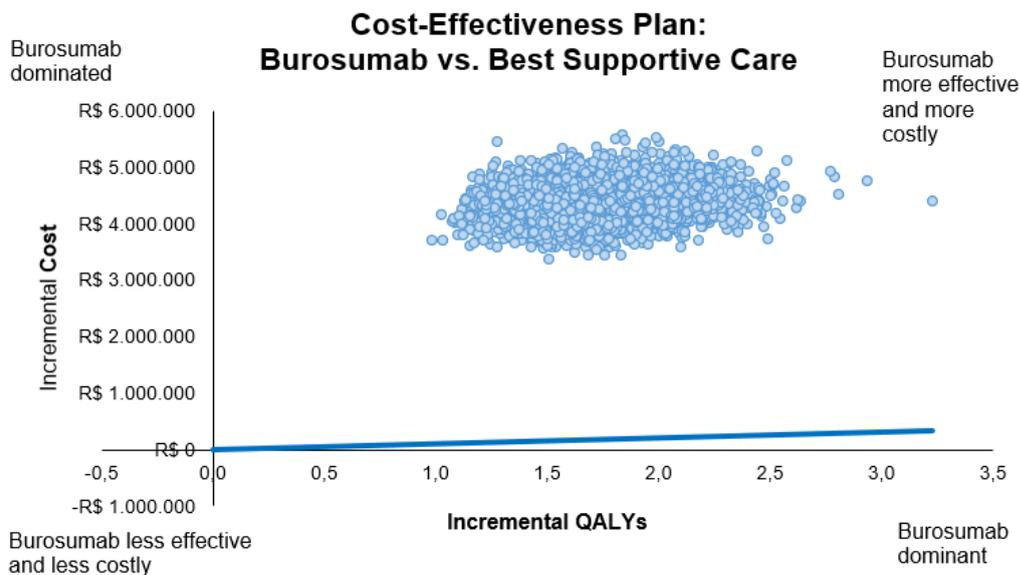
A execução de uma análise probabilística com 5.000 iterações (repetições) mostrou valores bastante próximos dos resultados da análise determinística, conforme apresentado na Tabela 32.

*Tabela 32: Resultados da Análise de Custo-Efetividade probabilística em adultos*

	<b>Burosumabe vs Tratamento com fosfato e vitamina D</b>
<b>Custo incremental probabilístico</b>	
Média	R\$ 4.371.582,58
Mediana	R\$ 4.361.670,45
<b>QALY incremental probabilístico</b>	
Média	1,72
Mediana	1,70
<b>ICER / RCEI probabilístico</b>	
Média	R\$ 2.599.211,18 / QALY

Um diagrama de dispersão apresentado na Figura 14, com 5.000 iterações, mostra que os resultados obtidos têm uma significativa robustez para custos e efetividade, com melhor concentração do que os resultados apresentados na Figura 12 (dados pediátricos). Essa diferença se dá porque essa análise, sendo focada exclusivamente em pacientes adultos, usa apenas as transições e os valores de utilidade referentes aos estados “vivo com fratura” e “vivo sem fratura”. Na análise de pacientes pediátricos, há duas fases, sendo a primeira fase (crianças e adolescentes) avaliada pelas transições e escores de utilidade referentes aos estados “RSS baixo” e “RSS alto”, e a segunda fase (adulta) avaliada pela presença ou não de fraturas. Além disso, o horizonte temporal para a população pediátrica é significativamente maior em relação à população adulta. Com isso, a dispersão de valores de QALY incremental é mais elevada para os pacientes pediátricos em relação aos pacientes adultos.

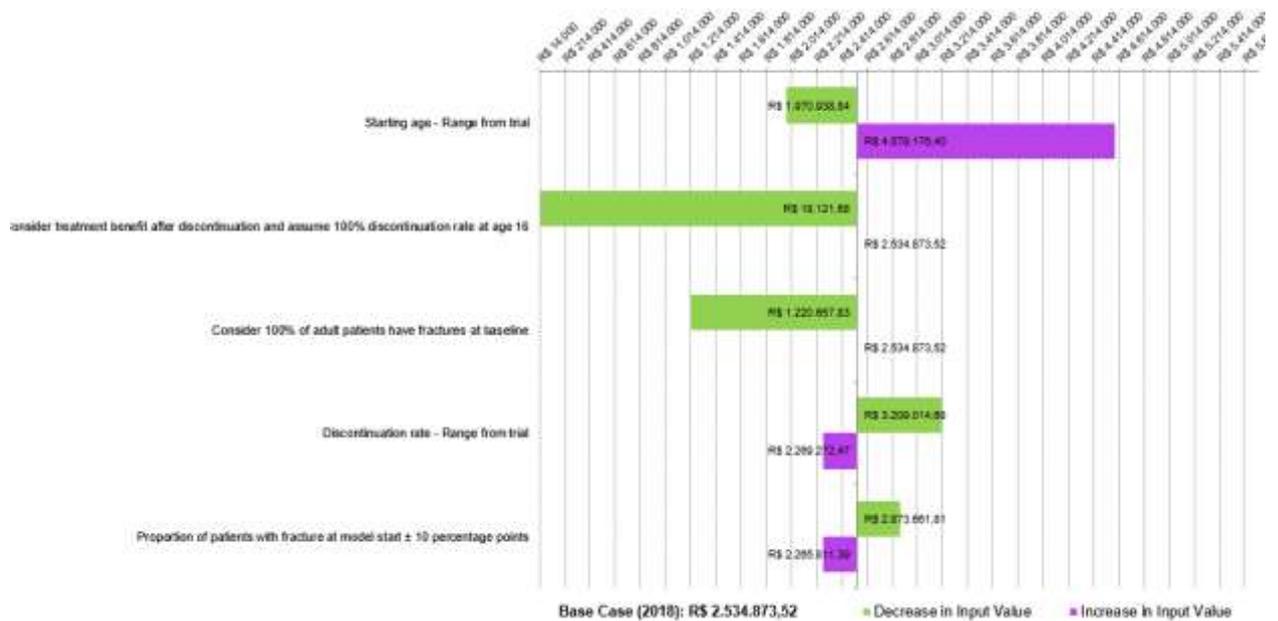
Figura 14: Gráfico de dispersão de custos incrementais vs QALYs incrementais - adultos



### 7.3.3.3. Análise de Sensibilidade Univariada - adultos

Usando a metodologia aplicada à análise determinística, foram simulados mais de 30 cenários diferentes para avaliar o impacto de variações em parâmetros que podem influenciar as decisões baseadas no RCEI de burosumabe versus tratamento com fosfato e vitamina D. A Figura 15 apresenta os 5 parâmetros cuja variação, nos limites mencionados a seguir, geram maior impacto no valor do RCEI.

Figura 15: Análise de sensibilidade univariada (Tornado) - adultos



Os 5 parâmetros que mais influenciaram os valores de RCEI em adultos são:

- Sensibilidade do RCEI à idade de início do tratamento
- Considerando a manutenção dos benefícios após a descontinuação do tratamento aos 16 anos;
- Considerando que 100% dos pacientes adultos tenham fraturas na linha de base do tratamento
- Variação das taxas de descontinuação do tratamento na faixa observada no ensaio:
- Sensibilidade do RCEI à variação em  $\pm 10\%$  da frequência de pacientes com fraturas ao início do tratamento

Por ser inviável assumir a hipótese da cessação do tratamento aos 16 anos de idade em pacientes adultos (cuja motivação, associada a uma premissa requisitada pelo NICE, já foi explicada no item 7.3.2.2 deste PTC), este parágrafo irá apresentar o próximo item que está entre os ensaios de sensibilidade com maior impacto no RCEI. Nesta simulação, o próximo item que gera impacto é não utilizar o racional do uso de escores WOMAC no cálculo de QALYs.

No estudo de Insogna et al (2018), os valores de utilidade em pacientes adultos são obtidos com o uso da escala WOMAC, subdividida em 3 escores: rigidez, função e dor. Os autores Wailoo *et al* (2018) elaboraram um estudo que demonstrou a viabilidade de combinar esses três escores e convertê-los em um valor único de utilidade pela escala EQ-5D (80). Usando o algoritmo de conversão criado por esses autores e aplicando-o às variações dos escores WOMAC das 3 dimensões mencionadas, coletados no estudo de Insogna *et al* (2018) (60,77) dentro do intervalo compreendido entre a linha de base e a semana 48, constatou-se que o uso de burosumabe acrescentava 0,044 QALYs a cada ciclo de 6 meses de tratamento (Tabela 33).

A análise de sensibilidade proposta neste item simulou a variação desse acréscimo de 0,044 QALYs para cada ciclo, indo de 0,039 até 0,048. Como era de se esperar, os valores de custo incremental foram idênticos na comparação entre ambas as simulações e o custo no caso-base (R\$ 4.334.105,80). No entanto, os incrementos de QALY variaram de 1,71 (caso-base) para 1,68 a 1,74, respectivamente em relação à redução e aumento do valor de base. Com isso, o RCEI variou de R\$ 2.583.833,51 até R\$ 2.487.734,46, respectivamente.

Tabela 33: Ganhos em QALYs em adultos sob tratamento com burosumabe

Momento	Escores WOMAC			Conversão WOMAC → EQ-5D	Ganho por ciclo
	Rigidez	Função	Dor		
Linha de base	64,71	50,79	50,67	0,523	0,044
Semana 48	45,3	38,4	37,5	0,603	

#### 7.4. Discussão sobre a Análise de Custo-Efetividade

A Análise de Custo-Efetividade elaborada mostrou que, para a população de pacientes pediátricos com XLH, a comparação entre burosumabe versus o tratamento com fosfato e vitamina D resulta em um RCEI de R\$ 2.401.312,64 / QALY ganho, com um aumento de 2,8 QALYs por paciente (Tabela 29).

Para os pacientes adultos, o mesmo modelo mostra um RCEI de R\$ 2.534.873,52 / QALY ganho e um aumento de 1,7 QALYs por paciente (Tabela 31).

Os resultados mostram uma razoável robustez frente às características desta análise, já que o horizonte temporal é extenso (chegando a mais de 65 anos, não descontados, para a população pediátrica) e considerando que o método de avaliação dos benefícios clínicos proporcionados pelo tratamento (em ambos os braços) mudam de metodologia de transições quando os pacientes passam da fase pediátrica para a adulta.

De qualquer forma, esses valores de RCEI ultrapassam o limiar de valor proposto pela Organização Mundial da Saúde para países em desenvolvimento, sugerido como sendo de 3 vezes o PIB *per capita* (81).

Entretanto, deve ser considerado o fato de que o Brasil não adota um limiar de valor para considerar uma tecnologia de saúde como sendo custo-efetiva, o que já ocorre em vários países. Outro fator a considerar é que os métodos e critérios convencionais de avaliação do custo-efetividade são de difícil aplicação nas doenças raras e medicamentos órfãos, fato que é profundamente debatido por uma publicação de 2018 do *The ISPOR Rare Disease Special Interest Group* (82). E por último, e não menos importante, deve ser considerado que os pacientes que sofrem de doenças raras merecem critérios éticos diferenciados de decisão quanto a cobertura dos sistemas de saúde.

Foi elaborada uma análise dos dados relacionados às incorporações de medicamentos para doenças raras no Brasil já realizadas pela CONITEC, mostrando que os valores de RCEI identificados para o burosumabe na XLH estão dentro de uma faixa que já vem sendo aceita pela CONITEC, conforme pode ser observado na Tabela 34.

Tabela 34: Exemplos de aprovações de medicamentos para doenças raras pela CONITEC

Medicamento	Indicação	RCEI (Custo/QALY)	Data
Alfa-aglicosidase	Doença de Pompe	R\$ 5.306.919,17	Outubro de 2019
Alfaelossulfase	Mucopolissacaridose tipo IVa	R\$ 4.890.519,97	Dezembro de 2018
Galsulfase	Mucopolissacaridose tipo VI	R\$ 2.516.286,14	Dezembro de 2018
Nusinersena	Atrofia Medular Espinhal*	R\$ 1.023.351,00	Abril de 2019

**Obs.:** \* considerando a qualidade de vida dos pacientes

**Fontes:** (83–86)

Um fator a considerar é que a hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, diferentemente de várias outras doenças raras, não causa redução significativa da expectativa de vida dos pacientes. Um estudo realizado por Hawley *et al* (2020) utilizou dados do sistema *UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) GOLD dataset* no período de 1995 até 2016, para identificar e analisar casos potenciais de XLH. De um total de 522 casos suspeitos dessa doença, 122 foram identificados como possíveis pacientes com XLH e usados para avaliar dados sobre mortalidade. Entre os prováveis acometidos pela XLH a mediana da idade de óbito foi 64 (IQR 58 – 74) anos. Entre os controles, a mediana da idade de óbito foi 72,5 (IQR 29 – 71) anos (32). O significado disso em relação à presente análise é que os pacientes que nascem com XLH irão viver muito anos, praticamente o mesmo que as pessoas sem a doença, porém com grandes perdas em termos de qualidade de vida. Além disso, os estudos sobre o burosumabe ainda não coletaram dados suficientes a respeito de um possível impacto na extensão da sobrevida dos seus usuários.

Após todas essas considerações, pode ser entendido que a aceitação do burosumabe, mesmo com um valor de RCEI superior a limites sugeridos pela Organização Mundial da Saúde para as avaliações de custo-efetividade em outros tipos de doenças, é uma demanda eticamente necessária. A melhoria na qualidade de vida proporcionada aos pacientes com XLH pelo burosumabe se expressa por:

- Redução de complicações ósseas que são típicas da XLH, permitindo viver com menos dor e mais mobilidade;
- Crescimento em altura mais semelhante aos indivíduos normais (não acometidos pela doença);
- Libertação dos pacientes e seus familiares/cuidadores da necessidade de múltiplas doses diárias de fósforo e vitamina D, dos frequentes exames para a monitorização terapêutica, das cirurgias para a correção das deformidades e do risco aumentado de fraturas;
- Por último, e não menos importante, os pacientes tornam-se menos infelizes por portar as deficiências físicas e as percepções subjetivas decorrentes delas, já que os indivíduos com XLH são intelectual e cognitivamente tão competentes quanto qualquer outro indivíduo sem a doença.

## 7.5. Análise de Impacto Orçamentário

### 7.5.1. Valores de custos anuais usados na Análise de Impacto Orçamentário

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

Entre as vantagens de utilizar o modelo de Análise de Custo-Efetividade como fonte de informações é que ele já considera a variação dos pesos corporais da população e também os ajustes de dose realizados para otimizar a resposta clínica, que ocorreram durante os estudos publicados. Sem usar essa ferramenta, a distribuição seguiria uma lógica de distribuição normal entre as faixas etárias, o que não seria o mais apropriado.

Além disso, o modelo ajusta automaticamente o consumo de frascos-ampola de burosumabe “para cima”, sempre que uma fração de dose não coincidir com a quantidade contida em cada frasco (p.ex., um paciente que precise de 18 mg de burosumabe irá contabilizar dois frascos de 10 mg, sem pressupor o aproveitamento de sobras).

Também os custos associados a eventos relevantes (materiais, monitoramento, fraturas, abandono de tratamento etc.) estão contabilizados no modelo de Análise de Custo-Efetividade.

Tais premissas dão a esta Análise de Impacto Orçamentário um caráter mais realístico. Se os cálculos fossem feitos apenas com base na relação dose/preço por mg de medicamento, seria bem mais provável que os valores fossem sub ou superestimados.

Isso posto, a Tabela 35 mostra a forma pela qual esse cálculo de custo médio anual foi realizado. Através do modelo de Análise de Custo-Efetividade foram coletados os valores não descontados de custo total e

de tempo de vida total para as alternativas burosumabe e tratamento com fosfato e vitamina D, separadamente para a população adulta e pediátrica. Para as finalidades desta análise, foi assumido que a expectativa de vida é semelhante entre as duas alternativas de tratamento, mesmo sabendo-se que mais tempo de vida implica em gastos maiores com o burosumabe. Por fim, os custos médios anuais apresentados foram calculados pela simples média aritmética dos custos totais ao longo da vida (lifetime) pelos anos totais vividos, oriundos dos resultados do modelo analítico de custo-efetividade

*Tabela 35: Custo médio anual de tratamento (valores não descontados)*

Grupo	Alternativa	Anos vividos	Custo total	Custo médio/ano
Pediatria	Burosumabe	67,7	R\$14.774.458,12	R\$218.164,05
	Fosfato e vitamina D		R\$1.401.464,43	R\$38.519,48
Adultos	Burosumabe	36,4	R\$7.038.083,90	R\$103.926,45
	Fosfato e vitamina D		R\$931.224,84	R\$25.594,87

### 7.5.2. Número de pacientes

Por não haver estatísticas brasileiras relativas ao número de indivíduos com XLH, foram usadas referências internacionais para elaborar uma estimativa do número de potenciais usuários do tratamento.

Dados do site *OrphaNet* (21) referem a existência de uma faixa de prevalências que vai de 1 a 9 indivíduos com XLH por milhão de habitantes. Já que essa faixa é bastante dilatada, em consideração à população brasileira, foi adotada uma prevalência de 4,5 casos/milhão de habitantes, que se situa num ponto médio dessa faixa de valores.

Os dados da população brasileira estratificada por idades foram obtidos a partir do IBGE (87) e são apresentados no Anexo 2: Estimativas da População Total Brasileira.

Em uma análise inicial, foi adotada a premissa de que toda a população pediátrica (idades de 1 até 17 anos) com XLH seja potencialmente tratável, sem restrições. No que se refere à população adulta, as idades consideradas com potencial de inclusão para o tratamento com burosumabe ou tratamento com fosfato e vitamina D envolve a faixa dos 18 até os 60 anos de idade, sendo que os indivíduos com mais de 60 anos foram excluídos da contagem, por premissa. Essa premissa é baseada em suposições de que a entrada de burosumabe no mercado dificilmente irá gerar prescrições para a população com mais de 60 anos. Isso não tem qualquer relação com as características do produto, mas sim com um suposto baixo interesse em buscar, identificar e tratar dos pacientes que, hoje, já são antigos pacientes dessa doença.

Reforçamos a informação de que esta é apenas uma premissa do modelo, sem qualquer relação com alguma contraindicação de burosumabe para essa faixa etária.

Sob tais premissas, o número estimado de pacientes pediátricos e adultos potencialmente acometidos pela XLH no Brasil para os próximos 5 anos são apresentados na Tabela 36, considerando que o ano de início da incorporação – se for aprovada – seria 2021 e adotando uma prevalência de 4,5 casos por milhão de habitantes.

*Tabela 36: Estimativa do número de pacientes com XLH no Brasil*

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

Não foi inserido um cálculo de incidência por não haver informações exatas a respeito desse número para a XLH. No entanto, o aumento no número de adultos pode exercer um efeito compensatório na redução do número de crianças e adolescentes que é apresentada na Tabela 36, gerando automaticamente um ajuste que poderia provir da incidência que não foi considerada.

Também não foram inseridos ajustes baseados na mortalidade uma vez que, conforme já foi mencionado, a XLH não é uma doença que provoque a morte. Dessa forma, e considerando o seu caráter de doença ultrarrara, foi adotado o pressuposto de que a variação do número de pacientes apresentada na Tabela 36 não sofre influência da mortalidade especificamente associada à XLH.

### 7.5.3. Resultados da Análise de Impacto Orçamentário

Considerando as premissas e números mencionados anteriormente, foi elaborado o cálculo do impacto orçamentário que pode ser estimado com a entrada de burosumabe em protocolos de tratamento da XLH.

Foi elaborada uma análise inicial, chamada de cenário-base, usando a premissa de que 100% dos pacientes atualmente com XLH estão sendo tratados com fosfato e vitamina D e que para todos será efetuada a substituição deste tratamento por burosumabe, conforme mostra a Tabela 37.

Usando os valores do caso-base, o impacto orçamentário em 5 anos será de:

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

*Tabela 37: Impacto Orçamentário da inclusão de burosumabe - cenário-base*

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

**Obs.:** valores financeiros em R\$

No entanto, a premissa assumida no cenário-base não é realística, pois estima o número de pacientes com base em dados epidemiológicos. Deve ser considerado que no mundo real, o número de pacientes que será identificado e tratado provavelmente será menor do que as estimativas baseadas na proporção da população versus a prevalência. Tal consideração parece ainda mais plausível no Brasil, dada a magnitude do país e suas diferenças regionais.

Com base nesse pressuposto, foi elaborado um cenário alternativo 1 que supõe que apenas 50% do número de pacientes pediátricos calculados conforme a Tabela 37 serão diagnosticados e tratados (por qualquer alternativa, seja burosumabe ou tratamento com fosfato e vitamina D). Para a população adulta, a premissa adotada é ainda mais conservadora, assumindo que não mais do que 30% dos pacientes serão tratados com o uso de uma ou outra alternativa (burosumabe ou fosfato e vitamina D). Usando essas premissas, o impacto orçamentário se apresenta conforme o que pode ser observado na Tabela 38.

Tabela 38: Impacto orçamentário sob o cenário 1

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
<b>População pediátrica (1 a 17 anos) – redução de 50% em relação à Tabela 37</b>					
Número de indivíduos	111	110	110	110	109
Burosumabe	24.107.127,95	23.998.045,92	23.998.045,92	23.888.963,90	23.779.881,87
Fosfato e vitamina D	4.256.402,92	4.237.143,18	4.237.143,18	4.217.883,44	4.198.623,69
<b>Impacto orçamentário</b>	19.850.725,03	19.760.902,75	19.760.902,75	19.671.080,46	19.581.258,18
<b>População adulta (18 a 60 anos) – redução de 70% em relação à Tabela 37</b>					
Número de indivíduos	171	172	172	173	174
Burosumabe	17.740.244,22	17.864.955,96	17.896.133,89	17.989.667,69	18.052.023,56
Fosfato e vitamina D	4.369.044,31	4.399.758,15	4.407.436,61	4.430.471,99	4.445.828,92
<b>Impacto orçamentário</b>	13.371.199,92	13.465.197,81	13.488.697,28	13.559.195,70	13.606.194,64
<b>Impacto orçamentário sob a população total ajustada</b>					
<b>Impacto orçamentário</b>	33.221.924,95	33.226.100,55	33.249.600,03	33.230.276,16	33.187.452,82

Obs.: valores financeiros em R\$

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

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

Um terceiro e último cenário foi considerado para esta Análise de Impacto Orçamentário, que é a introdução gradual do burosumabe na terapêutica. O cenário alternativo 2 considera não apenas as hipóteses já assumidas no cenário alternativo 1, mas também que a adoção do burosumabe se fará de maneira gradual. Essa premissa foi adotada em função da hipótese de que a participação plena de burosumabe no *market share* depende de outros fatores, tais como disponibilização de recursos (financeiros, tecnológicos e logísticos), geração e implementação de protocolos e treinamento dos especialistas, entre outros. Desta forma, este cenário alternativo 2 considera que a expansão do *market share* do burosumabe inicia com 20%, substituindo o uso do tratamento com fosfato e vitamina D e vai crescendo paulatinamente até atingir 100% de substituição no 5º ano. Os resultados da aplicação dessas premissas à Análise de Impacto Orçamentário resultam na Tabela 39.

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

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

Tabela 39: Impacto orçamentário sob o cenário 2

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

**Obs.:** valores financeiros em R\$

## 7.6. Discussão sobre a Análise de Impacto Orçamentário

Esta Análise de Impacto Orçamentário mostra que a expectativa de gastos com o tratamento de pacientes pediátricos e adultos com XLH utilizando o burosumabe ao invés do tratamento à base de fosfato e vitamina D implica em um gasto que, embora importante, não é desproporcional quando comparado ao impacto orçamentário em 5 anos de outras incorporações recentemente aprovadas pela CONITEC, como pode ser visto na Tabela 40.

Tabela 40: Impacto orçamentário de algumas terapias em doenças raras aprovadas

Medicamento	Indicação	Impacto orçamentário em 5 anos	Data
Alfa-aglicosidase	Doença de Pompe	R\$ 1.103.608.817,00	Outubro de 2019
Alfaelofsulfase	Mucopolissacaridose tipo IVa	R\$ 922.569.181,00	Dezembro de 2018
Galsulfase	Mucopolissacaridose tipo VI	R\$ 1.004.681.637,00	Dezembro de 2018
Nusinersena	Atrofia Medular Espinal	R\$ 1.645.822.580,82	Abril de 2019
Eculizumabe	Hemoglobinúria paroxística noturna	R\$10.262.177.574,88	Dezembro de 2018

**Obs.:** valores dos piores cenários para cada aprovação

**Fontes:** (83–86,88)

Os dados apresentados na Tabela 40 permitem constatar que a adoção do burosumabe, mesmo sob o pior cenário possível (cenário-base), levaria a um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 422.218.022,81, que é menor do que os 5 exemplos apresentados. So observado o melhor cenário para o impacto

orçamentário de burosumabe, que é de R\$ 100.735.766,89 para a população pediátrica e adulta, pode ser afirmado que a adoção do burosumabe no tratamento da doença ultrarrara hipofosfatemia ligada ao cromossomo X é bastante viável para o SUS.

## 8. Conclusões

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

As doenças raras geralmente resultam em incapacidade. A Convenção sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência, adotada pelas Nações Unidas (ONU) em 2006, ecoou e expandiu as ideias articuladas na Declaração Universal dos Direitos Humanos (1950), reconhecendo o direito de gozar *“do mais alto padrão possível de saúde, sem discriminação com base em deficiências”* (89). Direitos assemelhados são garantidos pela Constituição Brasileira de 1988 e a Portaria MS/GM no. 199, de 30 de janeiro de 2014, que em seu Art. 5º, inciso V, estabelece que entre os objetivos específicos da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras encontra-se *“garantir às pessoas com doenças raras, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades”* (90).

O valor social das drogas órfãs (medicamentos destinados a um número relativamente pequeno de pacientes) pode ser enquadrado por uma variedade de construções éticas. Se a sociedade deseja maximizar a utilidade para o maior número de indivíduos na sociedade, a relação de custo-efetividade em doenças raras pode ser menos favorável para receber financiamento público, como seria em uma abordagem igualitária (isto é, maximizar a igualdade dos indivíduos) (89). Por outro lado, nossa Constituição, conhecida como Constituição cidadã, determina os direitos e os deveres dos entes políticos e dos cidadãos do nosso país, merecendo destaque aqui o Direito à Saúde, estabelecido como um direitos sociais fundamentais no seu artigo 6º, juntamente com a educação, o trabalho, o lazer, a segurança, a previdência social e à proteção à maternidade e à infância.

No Artigo 196, a Constituição Federal reconhece a saúde como direito de todos e dever do Estado, em capítulo próprio, demonstrando o cuidado que se apresentou com relação a este bem jurídico. O direito à Saúde, por estar intimamente ligado ao direito à vida, manifesta a proteção constitucional à dignidade da pessoa humana.

Ainda sob a égide da nossa Constituição Federal, vale mencionar o Princípio da Isonomia que pode ser traduzido como: *“tratar desigualmente os desiguais, na medida de sua desigualdade”*, ou seja, é a igualdade material que assegura às pessoas oportunidades iguais, considerando suas condições diferentes. A Isonomia é fundamental para que tenhamos, dentro do desejo do legislador da Constituição Federal, o tratamento diferenciado àqueles que sofrem de doenças raras, que obviamente são pacientes diferenciados, com doenças que em geral apresentam um quadro complexo e multissistêmico.

Além disso, fazer inferências sobre o custo médio por paciente ou por doença rara é desafiador, devido ao alto grau de variabilidade nas necessidades de cuidados de saúde e ao tipo e custo do tratamento (89). Tal afirmação é particularmente importante no Brasil, onde os cuidados à saúde para doenças raras (com exceção dos medicamentos da atenção especializada) é caracterizada por valores fixos de reembolso e não por custos reais. Além disso, não há uma base de dados adequada para identificar a epidemiologia, os padrões de assistência e os custos em doenças raras, e ainda mais para uma doença ultrarrara como é o caso da XLH.

Os dados sobre a hipofosfatemia ligada ao cromossomo X que foram apresentados neste PTC mostram que esta doença ultrarrara nunca antes havia sido alvo de uma terapêutica específica e muito menos eficaz. O tratamento com fosfato e vitamina D, à base de administração oral de sais de fósforo e calcitriol, não corrige a fisiopatologia da doença, ou seja, a deficiência de base (o excesso de FGF23 e seu efeito inibidor de reabsorção renal de fosfato) e gera riscos de reações adversas tais como nefrocalcinose e hiperparatireoidismo. Além disso, é uma terapêutica desgastante para o indivíduo e sua família, pelo elevado número de doses diárias, a baixa palatabilidade do produto (dificultando a aderência ao tratamento por crianças), sem contar que as preparações à base de fósforo não são comercialmente disponíveis no Brasil.

Antes do surgimento do burosumabe, frente a tais dificuldades e pela ausência de um tratamento específico que atuasse na fisiopatologia da doença, os pacientes com XLH tinham como perspectiva o crescimento com deficiências físicas (principalmente baixa estatura e deformidades nos membros inferiores) e insuficiente calcificação de ossos e dentes, levando a incidência aumentada de fraturas e abscessos dentários. Como essa doença não afeta significativamente a sobrevida e nem as capacidades intelectuais, esses pacientes são obrigados a viver toda a sua vida com dores físicas importantes e muitas vezes incapacitantes, além do sofrimento psicológico e do impacto direto em sua produtividade econômica e no desenvolvimento de sua vida profissional e pessoal.

O burosumabe (Crysvita<sup>®</sup>, um anticorpo monoclonal humano, é a primeira, e por enquanto única, opção de tratamento que atua diretamente na fisiopatologia da doença e que consegue corrigir a doença através de sua ligação e inibição do excesso de FGF23. Os estudos clínicos desenvolvidos tanto em crianças como em adultos mostraram que o burosumabe é eficiente e seguro para utilização em todas as idades, tendo sido declarado uma “*breakthrough therapy*” (terapia inovadora) pelo FDA em 2018, pela inovação e pela melhoria proporcionada em desfechos clinicamente significativos.

Em pacientes pediátricos, muitos benefícios foram apresentados ao longo deste PTC, mas citando um exemplo, o estudo CL301, um estudo de fase 3 em crianças com XLH de 1 a 12 anos mostrou que o tratamento com burosumabe resultou numa reversão substancial do raquitismo em 72% dos pacientes na semana 40 e em 86% dos pacientes na semana 64, em comparação com 6% e 19% dos pacientes que receberam tratamento com fosfato e vitamina D (p <0,0001 na semana 40, p = 0,0002 na semana 64), além de outros ganhos significativos na velocidade de crescimento e melhora das funções motoras (57).

Em pacientes adultos, para os quais não há consenso sobre o uso de de tratamento com fosfato e vitamina D e que nunca teve sua eficácia e segurança estabelecidas através de um ensaio clínico, um estudo de fase 3 envolvendo 163 pacientes com XLH tratados com burosumabe e comparados com placebo, demonstrou normalizar os níveis séricos de fosfato, 1,25(OH)<sub>2</sub>D e fosfatase alcalina, melhorar os escores de indicadores de mobilidade, rigidez, função física e dor e, ainda, aumentar a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, assim como as taxas de cicatrização de fraturas e pseudofraturas (60).

O burosumabe é administrado por injeção subcutânea a cada duas semanas, em pacientes pediátricos, e adolescentes e a cada quatro semanas em pacientes adultos. Portanto, para os pacientes com XLH, o burosumabe elimina a necessidade de várias doses diárias de terapia oral, permitindo essencialmente que o paciente acometido por XLH e sua família tenham uma vida diária mais normal.

No âmbito da farmacoeconomia, a razão de custo-efetividade incremental mostrou-se elevada, mas dentro de valores que já foram considerados aceitáveis para a inclusão de outras terapias pela CONITEC, especialmente para doenças raras e ultrarraras. Por último, o impacto orçamentário mostrou-se significativamente inferior a outras terapias aprovadas recentemente, o que permite concluir que fatores econômicos não devem ser, a priori, maiores obstáculos para uma avaliação favorável do burosumabe na indicação de tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças e adultos no Brasil.

Nas palavras do NCD – *National Council on Disability* e do DREDF – *Disability Rights Education & Defense Fund*, às vezes os sistemas de saúde públicos e privados tentam limitar seus gastos com assistência médica de maneira a reduzir o acesso das pessoas com deficiência aos serviços de saúde. Um dos meios pelos quais eles fazem isso é recusar-se a cobrir (ou limitar o acesso a) tratamentos de saúde com base em sua relação custo-efetividade. O uso de QALYs têm sido objeto de considerável debate ético em respeito à questão de saber se o uso de QALYs para calcular se e como a avaliação do custo-efetividade de tratamentos discrimina as pessoas com deficiência e doenças crônicas e, se o faz, se é ou não ético. Não há acordo universal sobre nenhum desses problemas (89).

## 9. Bibliografia

1. ANVISA. Crysvida (burosumabe) - Novo registro [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351402618201899/?nomeProduto=crysvida>
2. OrphaNet. Hipofosfatemia ligada ao X [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 22]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=89936](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=89936)
3. Brasil - Ministério da Saúde. Doenças raras: Brasil avança na assistência e tratamento de pacientes [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46457-sus-avanca-no-tratamento-de-doencas-raras>
4. Watts L, Wordsworth P. Chiari malformation, syringomyelia and bulbar palsy in X linked hypophosphataemia. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2015 Nov 11;2015(nov11 1):bcr2015211961–bcr2015211961. Available from: <http://casereports.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bcr-2015-211961>
5. Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ, Fearon JA, Ritter AM, Collins JJ, et al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: A multicenter case series. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(6):694–700.
6. Forestier-Zhang L, Watts L, Turner A, Teare H, Kaye J, Barrett J, et al. Health-related quality of life and a cost-utility simulation of adults in the UK with osteogenesis imperfecta, X-linked hypophosphatemia and fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016;11(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0538-4>
7. Lecoq A-L, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism* [Internet]. 2020 Feb;103:154049. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049519302641>
8. EMEA - European Medicines Agency. Crysvida [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/crysvida>
9. FDA - US Food and Drug Administration. Drug Approval Package: CRYSVITA (burosumab-twza) [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 26]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761068Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761068Orig1s000TOC.cfm)
10. Health Canada. Regulatory Decision Summary - Crysvida [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summary-detail.php?lang=en&linkID=RDS00463>
11. 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*. 2018;18(11):1191–210.
12. Chan JC. Hypophosphatemic rickets [Internet]. *Medscape - Drugs & Diseases*. 2018 [cited 2019 Dec 18]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/922305-overview>
13. Menezes Filho H, Correa P. Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X [Internet]. *Projeto Diretrizes AMB*. 2004 [cited 2019 Dec 22]. p. 1–10. Available from: [https://diretrizes.amb.org.br/\\_BibliotecaAntiga/raquitismo-hipofosfatemico-ligado-ao-x.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/raquitismo-hipofosfatemico-ligado-ao-x.pdf)
14. 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]. 2019 Dec 31;45(1):67. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-019-0654-6>
15. Whyte MP, Schranck FW, Armamento-Villareal R. X-linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1996 Nov;81(11):4075–80. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.81.11.8923863>
16. Meyer RA, Meyer MH, Gray RW. Parabiosis suggests a humoral factor is involved in X-linked hypophosphatemia in mice. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2009 Dec 3;4(4):493–500. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.5650040407>

17. Xiao ZS, Crenshaw M, Guo R, Nesbitt T, Drezner MK, Quarles LD. Intrinsic mineralization defect in Hyp mouse osteoblasts. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 1998 Oct 1;275(4):E700–8. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1998.275.4.E700>
18. Robinson ME, AlQuorain H, Murshed M, Rauch F. Mineralized tissues in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol*. 2019;
19. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen T-M, Esterle L, Garabédian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet* [Internet]. 2009 May 15;125(4):401–11. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00439-009-0631-z>
20. Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2010 Nov 5;6(11):657–65. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrneph.2010.121>
21. Benet-Pagès A, Lorenz-Depiereux B, Zischka H, White KE, Econs MJ, Strom TM. FGF23 is processed by proprotein convertases but not by PHEX. *Bone* [Internet]. 2004 Aug;35(2):455–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328204001619>
22. Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol* [Internet]. 2007 Jul 1;194(1):1–10. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/doi/10.1677/JOE-07-0095>
23. Lamb YN. Burosumab: First Global Approval. *Drugs* [Internet]. 2018 Apr 20;78(6):707–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-018-0905-7>
24. NIH - National Institutes of Health / Genetic and Rare Diseases Information Center. NIH GARD Information: X-linked hypophosphatemia [Internet]. NORD - National Organization for Rare Disorders. 2018 [cited 2020 May 31]. Available from: <https://rarediseases.org/gard-rare-disease/12943/x-linked-hypophosphatemia/>
25. Rothenbuhler A, Fadel N, Debza Y, Bacchetta J, Diallo MT, Adamsbaum C, et al. High Incidence of Cranial Synostosis and Chiari I Malformation in Children With X-Linked Hypophosphatemic Rickets (XLHR). *J Bone Miner Res*. 2019;34(3):490–6.
26. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician’s guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 Jul;26(7):1381–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.340>
27. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia [Internet]. *Gene Reviews*. 2017 [cited 2020 Apr 11]. p. 1–22. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/pdf/Bookshelf\\_NBK83985.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/pdf/Bookshelf_NBK83985.pdf)
28. Polisson RP, Martinez S, Khoury M, Harrell RM, Lyles KW, Friedman N, et al. Calcification of Entheses Associated with X-Linked Hypophosphatemic Osteomalacia. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 Jul 4;313(1):1–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198507043130101>
29. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins 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*. 2019;3(7):1321–34.
30. Alon US, Monzavi R, Lilien M, Rasoulpour M, Geffner ME, Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets—role of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2003 Feb 18;18(2):155–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-002-1044-6>
31. NICE - UK National Institute for Health and Care Excellence. Final scope for the evaluation of burosumab for treating X-linked hypophosphatemia [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/documents/final-scope>
32. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, Pinedo-Villanueva R, et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Mar 1;105(3):e871–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/3/e871/5626435>
33. Lo SH, Lachmann R, Williams A, Piglowska N, Lloyd AJ. Exploring the burden of X-linked

- hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study. *Qual Life Res.* 2020;(0123456789).
34. Che HH, Roux C, Etcheto A, Rothenbuhler A, Kamenicky P, Linglart AA, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2016 Mar;174(3):325–33. Available from: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/174/3/325.xml>
  35. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2009 Mar;160(3):491–7. Available from: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/160/3/491.xml>
  36. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: Prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.* 2015;62(9):811–6.
  37. Nielsen LH, Rahbek ET, Beck-Nielsen SS, Christesen HT. Treatment of hypophosphatemic rickets in children remains a challenge. *Dan Med J.* 2014;61(7):1–4.
  38. Brasil - Ministério da Saúde / Secr Atenção Saúde / Secr Cien Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria n. 12 de 10/09/2019 - PCDT Fenilcetonúria [Internet]. 2019. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-PCDT-Fenilcetonuria\\_SAES.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-PCDT-Fenilcetonuria_SAES.pdf)
  39. Brasil - Ministério da Saúde / Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 451 de 29/04/2016: PCDT Raquitismo e Osteomalácia [Internet]. 2016. p. 1–23. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_Raquitismo-e-Osteomalacia.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Raquitismo-e-Osteomalacia.pdf)
  40. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism* [Internet]. 2020;103. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.03.009>
  41. 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.* 2018;102(3):321–8.
  42. 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.* 2014;3(1):R13–30.
  43. 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 Sep;75(3):879–85. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.75.3.1517380>
  44. 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]. 1991 Dec 26;325(26):1843–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199112263252604>
  45. 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 Apr 1;95(4):1846–50. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/4/1846/2597239>
  46. 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 hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2019;15(7):435–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>
  47. Rivkees SA, El-Hajj-Fuleihan G, Brown EM, Crawford JD. Tertiary hyperparathyroidism during high phosphate therapy of familial hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1992 Dec;75(6):1514–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.75.6.1464657>
  48. Alon US, Donaldson DL, Hellerstein S, Warady BA, Harris DJ. Metabolic and histologic investigation of the nature of nephrocalcinosis in children with hypophosphatemic rickets and in

- the Hyp mouse. *J Pediatr* [Internet]. 1992 Jun;120(6):899–905. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347605819572>
49. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev* [Internet]. 2018 Jun 1;39(3):274–91. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/39/3/274/4825438>
  50. Ultragenyx Pharmaceuticals. *Crysvita - Bula para profissionais de saúde*. Brasília; 2019.
  51. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2006 Mar;61(3):355–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.2006.02579.x>
  52. da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015 Nov;4(6):572–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211034815001212>
  53. Garau M, Mestre-Ferrandiz J. Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries. *OHE Brief*. 2009;(52):1–32.
  54. FDA - US Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals - burosumab-twza [Internet]. 2009 [cited 2020 May 12]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=296109>
  55. Brasil - Ministério da Saúde / Secr Cien Tecn Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos 3a ed. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2011. p. 80.
  56. Dijkers M. Introducing GRADE: a systematic approach to rating evidence in systematic reviews and to guideline development. *Present KT Updat* [Internet]. 2013;1(5):1–9. Available from: <http://www.ktdrr.org/products/update/v1n5/1%0Ahttp://www.gradeworkinggroup.org>
  57. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10189):2416–27.
  58. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1987–98.
  59. Whyte M, Carpenter T, Gottesman G, Mao M, Skrinar A, San Martin J, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1–4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019;7(3):189–99. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30338-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30338-3)
  60. 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*. 2018;33(8):1383–93.
  61. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2019;105(3):271–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00568-3>
  62. Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, Ito N, Kubota T, Nakamura A, et al. Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. *J Bone Miner Res*. 2019;34(12):2183–91.
  63. Carpenter T, Insogna K, Peacock M, Imel E, Ruppe M, Weber T, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia Clinical medicine Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. 2014;124(4):1587–97.
  64. Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Ito T, et al. Prolonged correction of serum phosphorus in adults with x-linked hypophosphatemia using monthly doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):2565–73.

65. Zhang X, Peyret T, Gosselin NH, Marier JF, Imel EA, Carpenter TO. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses from a 4-month intradose escalation and its subsequent 12-month dose titration studies for a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) in adults with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(4):429–38.
66. Carpenter T, Peacock M, Weber TJ, Portale A, Insogna K, Imel E, et al. Efficacy and Safety of KRN23 in Adults with X-linked Hypophosphatemia Data from a Phase 2 Extension Study. Presented at World congress on Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases (March 23-26, 2017). Present World Congr Osteoporosis, Osteoarthritis, Musculoskelet Dis (March 23-26, 2017). 2017;2017.
67. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people [Internet]. Highly specialised technologies guidance [HST8]. 2018 [cited 2020 Feb 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst8>
68. Scottish Medicines Consortium. burosumab (Crysvita) [Internet]. Ultra Orphan Assessment. 2020 [cited 2020 May 21]. p. 1–17. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/burosumab-crysvita-uoia-smc2240/>
69. Brasil - Ministério da Saúde / Secr Cien Tecn Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde - 2a edição [Internet]. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Brasília/DF; 2014. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf)
70. ANVISA/CMED - Agência Nacional de Vigilância Sanitária / Câmara de Medicamentos. Lista de Preços Máximos de Medicamentos no Brasil [Internet]. 2020 [cited 2019 Nov 14]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
71. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. Pesquisa de Orçamentos Familiares. 2009 [cited 2020 Mar 17]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>
72. Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Oct 30; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012509.pub2>
73. Roberts E, Nunes VD, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):552–9.
74. Brasil - Ministério da Saúde. Informações de Saúde - Produção Hospitalar (SIH/SUS) [Internet]. DATASUS. 2019 [cited 2019 Nov 29]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/assistencia-a-saude>
75. Próspero JD de, Consentino E, Yanomine ES, Pozzan G, Voltan K. Fratura em osso patológico. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med St Casa São Paulo.* 2014;59(1):27–33.
76. Ribeiro SZ da SR, Vidal SA, Oliveira AG De, Silva MIC, Vicente CD, Lopes LGF. Custos e Qualidade de Vida de Pacientes em Cuidados Paliativos. 2018;12(6):1688–95.
77. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Data on File. UX023-CL303 Clinical Study Report - Week 48 Analysis (April 9, 2018). 2018.
78. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone* [Internet]. 2019 May;122:76–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S875632821930050X>
79. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Data on File. UX023-CL301 Clinical Study Report - Week 48 Analysis. 2018.
80. Wailoo A, Hernandez Alava M, Escobar Martinez A. Modelling the relationship between the WOMAC osteoarthritis index and EQ-5D. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12(1):2–7.

81. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2015 Feb 1;93(2):118–24. Available from: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/93/2/14-138206.pdf>
82. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, et al. Challenges in Research and Health Technology Assessment of. *Value Heal* [Internet]. 2018;21:493–500. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.004>
83. Brasil - Ministério da Saúde. Alfa-*α*-glicosidase como terapia de reposição enzimática na doença de Pompe [Internet]. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2019 [cited 2020 Apr 15]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_AlfaAlglicosidase\\_Pompe.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_AlfaAlglicosidase_Pompe.pdf)
84. Brasil - Ministério da Saúde. Alfaelossulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A) [Internet]. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2018 [cited 2020 Apr 15]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Alfaelossulfase\\_MPS\\_IVa.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Alfaelossulfase_MPS_IVa.pdf)
85. Brasil - Ministério da Saúde. Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo V [Internet]. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2018 [cited 2020 Apr 15]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio\\_Galsulfase\\_MPS\\_VI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Galsulfase_MPS_VI.pdf)
86. Brasil - Ministério da Saúde. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q [Internet]. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2019 [cited 2020 Apr 15]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio\\_Nusinersena\\_AME5q\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf)
87. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade simples: 2010-2060 [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=21830&t=resultados>
88. Brasil - Ministério da Saúde. Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobínúria Paroxística Noturna [Internet]. CONITEC. 2018 [cited 2020 Apr 15]. p. 1–108. Available from: <http://conitec.gov.br>
89. NCD - US National Council on Disability. Quality-Adjusted Life Years and the Devaluation of Life with Disability Part of the Bioethics and Disability Series National Council on Disability. 2019; Available from: [www.ncd.gov](http://www.ncd.gov)
90. Brasil - Ministério da Saúde. Portaria n. 199 de 30/01/2014: Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 22]. p. 1–12. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html)
91. Fryar CD, Gu Q, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United states, 2007-2010 [Internet]. Vol. 11, Vital and Health Statistics, Series 11: Data from the National Health Survey, the National Health and Nutrition Examination Surveys, and the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey. 2012. 2011–2014 p. Available from: [https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_03/sr03\\_039.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_03/sr03_039.pdf)
92. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2017: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. 2017 [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 17]. Available from: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade/Tabuas\\_Completas\\_de\\_Mortalidade\\_2018/xls/ambos\\_os\\_sexos.xls](ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2018/xls/ambos_os_sexos.xls)
93. 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*. 2017;28(1):161–8.
94. Riemsma R, Ramos IC, Büyükkaramikli N, Swift S. Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia [Internet]. 2018. Available from: <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2014600>
95. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Data on File. UX023-CL201 Clinical Study Report - Week 48 Analysis (May 16,2017). 2017.

96. Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Data on File. UX023-CL205 Clinical Study Report - Week 40 Primary Analysis (October 5, 2017). 2017.
97. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* [Internet]. 2004 Jan 31;15(1):20–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-003-1463-7>
98. Brasil - Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 21]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
99. Optum. Disease Condition and Quality of Life in Children and Adults with XLH - Adult Tables. 2016.
100. Brasil - Ministério da Saúde. Informações de Saúde - Produção Ambulatorial (SIA/SUS) [Internet]. DATASUS. 2019 [cited 2019 Nov 29]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=19122>
101. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Produto Interno Bruto - PIB [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 4]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>

## Anexo 1: Informações complementares da bula de Crysvida®

Neste anexo são apresentadas informações adicionais de Crysvida® (burosumabe), obtidas a partir da bula do produto, que não foram incluídas no corpo principal deste PTC (50) por motivos de racionalização do volume do texto.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X é causada pelo excesso do FGF23 [*fibroblast growth factor 23* (fator 23 de crescimento de fibroblastos)] que suprime a reabsorção tubular renal de fosfato e a produção renal da 1,25 diidroxivitamina D. O burosumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga e inibe a atividade biológica da FGF23, restaurando a reabsorção renal de fosfato e aumentando a concentração sérica da 1,25 diidroxivitamina D.

#### Propriedades farmacodinâmicas

Após a administração subcutânea de burosumabe em sujeitos com XLH, concentrações maiores de burosumabe foram associadas com maior aumento dos níveis séricos de fósforo. O aumento no fósforo sérico foi reversível e chegou próximo do valor basal com eliminação de burosumabe sistêmico.

A proporção da taxa entre  $TmP/TFG^{44}$  demonstrou aumentos dependentes da dose com relação ao valor basal.

A elevação do FGF23 total sérico foi observada após o início do tratamento com burosumabe, no entanto, a implicação clínica é desconhecida.

#### Propriedades farmacocinéticas

Os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram observados em pacientes com XLH submetidos à posologia inicial recomendada e aprovada com base em um paciente de 70 kg, salvo de outro modo especificado.

O burosumabe exibiu farmacocinética linear após injeções subcutâneas no intervalo de dose de 0,1 a 1 mg/kg (0,08 a 0,8 vezes a dose máxima recomendada e aprovada com base em um paciente de 70 kg).

A média da concentração mínima em estado de equilíbrio dinâmico ( $\pm$  DP) de burosumabe foi de 5,8 ( $\pm$  3,4) mcg/mL em pacientes adultos.

#### Absorção

Os valores médios de  $T_{max}$  do burosumabe variaram de 8 a 11 dias.

#### Distribuição

O volume aparente de distribuição do burosumabe é de 8 L.

#### Eliminação

A depuração aparente é de 0,290 L/dia. A meia-vida do burosumabe é de aproximadamente 19 dias.

#### Metabolismo

Não foi definida a via metabólica exata do burosumabe. Espera-se que o burosumabe seja degradado em peptídeos e aminoácidos pequenos por meio de vias catabólicas.

---

<sup>44</sup>  $TmP/TFG$  = Taxa Máxima Tubular Renal de Reabsorção de Fosfato / Taxa Máxima de Filtração Glomerular

### Populações específicas

Não foi observada nenhuma diferença clínica significativa na farmacocinética do burosumabe com base em idade.

O efeito de comprometimento renal ou hepático sobre a farmacocinética do burosumabe é desconhecido.

#### Pacientes pediátricos

A concentração mínima em estado de equilíbrio foi de 15,8 ( $\pm$  9,4) mcg/mL em pacientes de 5 a 12 anos e 11,2 ( $\pm$  4,6) mcg/mL em pacientes de 1 a 4 anos.

### Potencial imunogênico

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e da especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade para anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, inclusive a sua metodologia, o manuseio das amostras, o momento da coleta das amostras, as medicações concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos para burosumabe nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou para outros produtos pode ser enganosa.

Em estudos clínicos, foram detectados anticorpos antimedicação (AAM) preexistentes em até 10% dos pacientes. Não foram detectados AAM em pacientes anticorpo-negativos no início do tratamento. Entretanto, o ensaio usado para medir AAM está sujeito à interferência do burosumabe sérico, possivelmente resultando em uma subestimativa da incidência de formação de anticorpos. Devido à limitação das condições do ensaio, o possível impacto clínico dos anticorpos para o burosumabe não é conhecido.

### Toxicologia não clínica

Em modelos animais, a inibição de FGF23 pelo burosumabe aumentou o fósforo sérico e os níveis de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D e tiveram efeito sobre a mineralização óssea, metabolismo e turnover, consistente com o mecanismo de ação e a farmacologia do medicamento. Os efeitos ósseos incluíram alterações nos marcadores do metabolismo ósseo e aumentos na espessura e densidade do osso. O burosumabe não promoveu o desenvolvimento ósseo anormal. Respostas farmacológicas exageradas em animais normais e sem XLH incluíram hiperfosfatemia, renovação óssea acelerada (e em alguns casos, hiperostose<sup>45</sup> periosteal<sup>46</sup> e um aumento na resistência óssea) e mineralização ectópica de vários tecidos e órgãos. Mineralização ectópica foi observada em doses de burosumabe que resultaram em níveis de fosfato sérico supra-fisiológico maiores do que aproximadamente 8 mg/dl em animais normais sem XLH. Em um estudo em camundongos Hyp WT [*wild type* (tipo selvagem)] e hipofosfatêmicos, um modelo murino<sup>47</sup> de XLH, a mineralização ectópica foi marcadamente menor em camundongos hyp.

Em estudos toxicológicos de doses repetidas de até 40 semanas de duração em macacos cinomolgos, a mineralização dos testículos/túbulos seminíferos foi observada em macacos machos; porém, nenhuma alteração foi observada na análise do sêmen. Nenhum efeito adverso nos órgãos reprodutivos de fêmeas foi observado nesses estudos.

Quando o paciente apresentar comprometimento renal grave ou doença renal em estágio terminal, pois estes quadros estão associados com metabolismo mineral anormal.

---

<sup>45</sup> Hiperostose uma condição caracterizada pelo crescimento excessivo do osso

<sup>46</sup> Periosteal é uma membrana de tecido conectivo que reveste exteriormente os ossos e da qual podem formar-se elementos ósseos

<sup>47</sup> Murino = referente a roedores (ratos)

## ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Hipersensibilidade

Foram relatadas reações de hipersensibilidade (ex.: erupção cutânea, urticária) em pacientes tratados com CRYSVITA. Suspenda o uso de CRYSVITA se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade e inicie tratamento médico apropriado (Reações adversas).

### Hiperfosfatemia e risco de nefrocalcinose

Aumentos no fósforo sérico acima do limite superior da normalidade podem ser associados com maior risco de nefrocalcinose. Para pacientes que já estão usando CRYSVITA, pode ser necessária a interrupção e/ou redução da dose com base em seus níveis séricos de fósforo [consulte seção Posologia e modo de usar]

### Mineralização ectópica

Foi observada mineralização ectópica, conforme manifestada por nefrocalcinose, em doentes com XLH tratados com fósforo oral e com análogos da vitamina D; estes medicamentos devem ser descontinuados, pelo menos, 1 semana antes de se iniciar o tratamento com burosumabe (ver Posologia e modo de usar). Recomenda-se a monitorização de sinais e sintomas de nefrocalcinose (p. ex., por ecografia renal) no início do tratamento e a cada 6 meses durante os primeiros 12 meses de tratamento, e daí em diante, anualmente. Recomenda-se a monitorização da fosfatase alcalina, cálcio, PTH (hormônio paratireoide) e creatinina no plasma, a cada 6 meses (a cada 3 meses para crianças com 1-2 anos de idade) ou conforme indicado. Sugere-se a monitorização do cálcio e fosfato na urina a cada 3 meses.

### Hiperfosfatemia

Deve monitorizar-se o nível de fosfato sérico em jejum do doente devido ao risco de hiperfosfatemia. Para diminuir o risco de mineralização ectópica, recomenda-se que a meta do nível de 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 (ver Posologia e modo de usar). Aconselha-se a determinação periódica do nível de fosfato sérico pós-prandial.

### Reações no local da injeção

A administração de Crysvida® pode causar reações no local da injeção. Suspenda o uso de Crysvida® se ocorrerem reações graves no local da injeção e administre tratamento médico apropriado [consulte Reações adversas].

### Efeitos sobre a capacidade de dirigir e o uso de máquinas

É possível que Crysvida® cause tontura e afete a capacidade de andar de bicicleta, usar qualquer ferramenta ou máquina ou dirigir. Se achar que foi afetado, evite tais atividades e consulte o seu médico.

### Carcinogênese, mutagênese, efeitos na fertilidade

Estudos de genotoxicidade e de carcinogenicidade não foram realizados com o burosumabe.

Não há dados humanos disponíveis sobre o efeito do burosumabe na fertilidade. No estudo toxicológico reprodutivo e de desenvolvimento realizado em macacas cinomolgas grávidas, mineralização moderada da placenta foi observada em animais grávidas que receberam 30 mg/kg e burosumabe e ocorreu em animais com pico de concentração de fosfato sérico maior do que aproximadamente 8 mg/dL. Um

aumento da perda fetal, redução do período de gestação e/ou uma incidência aumentada de partos prematuros foram observados em macacas grávidas nas doses  $\geq 0,3$  mg/kg que corresponderam às exposições ao burosumabe que são  $\geq 0,875$  vezes (baseado na AUC) que os níveis clínicos antecipados. O burosumabe foi detectado no soro de fetos, indicando que o mesmo foi transportado através da placenta para os fetos. Não houve evidências de efeitos teratogênicos. Mineralização ectópica não foi observada em fetos ou filhotes. O burosumabe não afetou o crescimento pré e pós-natal, incluindo a capacidade de sobrevivência dos filhotes.

## Populações especiais

### Gravidez

Não há dados disponíveis sobre o uso de Crysvida® em gestantes para determinar o risco de desfecho adverso de desenvolvimento do feto associado ao medicamento. No útero, a exposição a burosumabe em fêmeas de macacos cinomolgos não resultou em efeitos teratogênicos. Foram observados efeitos adversos como perda fetal tardia e nascimento prematuro em fêmeas prenhes de macaco cinomolgo, entretanto, é improvável que esses efeitos indiquem risco clínico, pois eles ocorreram com uma exposição ao medicamento, por AUC, 64 vezes mais elevada do que a exposição humana de 1 mg/kg a cada 4 semanas e, em macacas que não tinham XLH, foram acompanhados de hiperfosfatemia materna e mineralização placentária. A concentração de fósforo sérico deve ser monitorada durante toda a gestação. Em caso de gravidez, ligue para 1-888-756-8657, o número destinado à comunicação de Eventos Adversos da Ultragenyx.

O risco a priori de defeitos congênitos importantes e de aborto para a população indicada é desconhecido; entretanto, na população geral dos EUA, o risco estimado *a priori* de defeitos congênitos importantes é de 2% a 4% e de aborto é de 15% a 20% das gravidezes clinicamente reconhecidas.

### Dados em animais

Em um estudo de toxicidade reprodutiva em fêmeas de macacos cinomolgos sem XLH, o burosumabe foi administrado por via intravenosa uma vez a cada duas semanas do Dia 20 de gestação até o parto ou cesárea no Dia 133, que inclui o período de organogênese, em doses de 1, 7 e 64-vezes a exposição humana à dose para humano adulto de 1 mg/kg a cada 4 semanas. O tratamento não resultou em efeitos teratogênicos em fetos ou crias. Foram observados aumento de perda fetal tardia, redução do período de gestação e aumento de nascimentos prematuros com exposição 64 vezes maior que a exposição humana à dose para humanos adultos, concomitante com hiperfosfatemia e mineralização placentária. O burosumabe foi detectado no soro de fetos, indicando transporte através da placenta. Hiperfosfatemia, mas não mineralização ectópica, estava presente em fetos e crias de fêmeas com exposição 64 vezes a exposição humana à dose de 1 mg/kg a cada 4 semanas. O burosumabe não afetou o crescimento pré e pós-natal, inclusive a capacidade de sobrevivência das crias.

### Lactação

Não há informações referentes à presença de burosumabe no leite humano, ou aos efeitos do burosumabe na produção de leite ou no lactente. A IgG materna está presente no leite materno. Entretanto, os efeitos da exposição gastrointestinal e da exposição sistêmica limitada ao burosumabe no lactente são desconhecidos. A falta de dados clínicos durante a lactação impede uma definição clara do risco do Crysvida® para um bebê durante a lactação. Entretanto, os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica do Crysvida® apresentada pela mãe e com quaisquer possíveis efeitos adversos desse medicamento ou da condição materna subjacente sobre o lactente.

### Uso pediátrico

A segurança e a eficácia do Crysvida® foram estabelecidas em pacientes pediátricos de 1 ano ou mais. A eficácia em pacientes pediátricos de 1 ano ou mais com XLH é baseada em estudos abertos de 52 pacientes pediátricos com XLH com idades entre 5 e 12 anos (Estudo 1) e de 13 pacientes pediátricos com XLH com idades entre 1 e 4 anos (Estudo 2) que avaliaram o fósforo sérico e achados radiográficos. A eficácia em adolescentes é apoiada por estudos em pacientes pediátricos com idade inferior a 13 anos.

A posologia dessa faixa etária foi obtida usando-se modelagem e simulação de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos em pacientes adultos e pediátricos.

A segurança e a eficácia do Crysvida® em pacientes pediátricos com XLH com idade inferior a 1 ano não foram estabelecidas (consulte Reações Adversas e Resultados de Eficácia)

### Uso geriátrico

Os estudos clínicos do Crysvida® não incluíram números suficientes de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se a resposta deles é diferente da de pacientes mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças entre as respostas de pacientes idosos e mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser feita com cuidado, normalmente iniciando na extremidade mais baixa do intervalo de dose, tendo em vista a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS INTERAÇÕES

Nenhum estudo de interação foi realizado. O burosumabe é uma proteína humana recombinante e não se espera que interaja com outros medicamentos.

## Anexo 2: Estimativas da População Total Brasileira

Fonte: (87)

IDADE	População brasileira por idade (entre 1 e 60 anos)						
	Ano						
	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
1	2.956.915	2.938.249	2.917.648	2.893.955	2.867.562	2.840.209	2.812.044
2	2.972.122	2.955.052	2.936.416	2.915.851	2.892.195	2.865.860	2.838.565
3	2.918.562	2.970.946	2.953.887	2.935.261	2.914.722	2.891.101	2.864.795
4	2.940.591	2.917.664	2.970.033	2.952.977	2.934.361	2.913.842	2.890.249
5	3.001.417	2.939.878	2.916.948	2.969.294	2.952.253	2.933.653	2.913.154
6	2.940.655	3.000.808	2.939.271	2.916.339	2.968.671	2.951.650	2.933.065
7	2.901.105	2.940.057	3.000.193	2.938.653	2.915.734	2.968.071	2.951.057
8	2.908.740	2.900.511	2.939.443	2.999.562	2.938.035	2.915.136	2.967.480
9	2.898.394	2.908.140	2.899.918	2.938.823	2.998.935	2.937.431	2.914.555
10	2.890.200	2.897.723	2.907.465	2.899.248	2.938.147	2.998.266	2.936.785
11	2.933.151	2.889.438	2.896.970	2.906.721	2.898.518	2.937.419	2.997.542
12	2.953.026	2.932.374	2.888.683	2.896.216	2.905.981	2.897.810	2.936.710
13	2.976.180	2.952.242	2.931.607	2.887.946	2.895.484	2.905.259	2.897.116
14	3.052.921	2.975.387	2.951.466	2.930.841	2.887.217	2.894.772	2.904.558
15	3.089.327	3.051.110	2.973.643	2.949.757	2.929.178	2.885.617	2.893.206
16	3.098.180	3.086.465	3.048.318	2.970.968	2.947.136	2.926.643	2.883.179
17	3.126.531	3.095.316	3.083.653	3.045.570	2.968.347	2.944.579	2.924.163

População pediátrica (1 a 17 anos)							
Soma	50.558.017	50.351.360	50.155.562	49.947.982	49.752.476	49.607.318	49.458.223

População adulta (18 a 60 anos)							
18	3.175.776	3.123.640	3.092.502	3.080.894	3.042.880	2.965.777	2.942.086
19	3.301.049	3.172.856	3.120.800	3.089.734	3.078.183	3.040.253	2.963.257
20	3.362.232	3.297.359	3.169.318	3.117.314	3.086.349	3.074.873	3.037.040
21	3.440.720	3.357.841	3.293.051	3.165.148	3.113.224	3.082.384	3.070.989
22	3.488.167	3.436.242	3.353.455	3.288.742	3.161.022	3.109.226	3.078.506
23	3.487.207	3.483.642	3.431.767	3.349.063	3.284.478	3.156.993	3.105.322
24	3.454.940	3.482.710	3.479.126	3.427.294	3.344.730	3.280.324	3.153.067
25	3.426.440	3.450.454	3.478.123	3.474.481	3.422.751	3.340.375	3.276.149
26	3.393.557	3.421.978	3.445.868	3.473.408	3.469.764	3.418.194	3.336.010
27	3.374.991	3.389.168	3.417.463	3.441.229	3.468.719	3.465.166	3.413.742
28	3.383.287	3.370.654	3.384.721	3.412.876	3.436.605	3.464.139	3.460.678
29	3.407.591	3.378.964	3.366.252	3.380.199	3.408.314	3.432.098	3.459.668
30	3.423.641	3.402.893	3.374.248	3.361.486	3.375.412	3.403.579	3.427.412
31	3.434.898	3.418.535	3.397.796	3.369.165	3.356.450	3.370.454	3.398.676
32	3.444.250	3.429.790	3.413.434	3.392.696	3.364.143	3.351.544	3.365.606
33	3.450.397	3.439.139	3.424.688	3.408.336	3.387.655	3.359.234	3.346.747
34	3.452.230	3.445.289	3.434.024	3.419.568	3.403.292	3.382.732	3.354.444
35	3.450.267	3.446.447	3.439.539	3.428.305	3.413.910	3.397.777	3.377.350

36	3.445.525	3.443.802	3.440.019	3.433.172	3.422.039	3.407.791	3.391.800
37	3.424.878	3.439.083	3.437.406	3.433.663	3.426.915	3.415.918	3.401.810
38	3.382.197	3.418.491	3.432.714	3.431.068	3.427.410	3.420.796	3.409.936
39	3.323.678	3.375.900	3.412.166	3.426.408	3.424.838	3.421.302	3.414.811
40	3.263.134	3.316.299	3.368.480	3.404.728	3.419.037	3.417.600	3.414.201
41	3.200.417	3.254.670	3.307.807	3.359.957	3.396.246	3.410.669	3.409.378
42	3.129.140	3.192.130	3.246.343	3.299.441	3.351.595	3.387.951	3.402.486
43	3.048.127	3.121.051	3.183.979	3.238.147	3.291.233	3.343.418	3.379.835
44	2.962.156	3.040.267	3.113.101	3.175.956	3.230.102	3.283.208	3.335.412
45	2.873.958	2.952.713	3.030.682	3.103.410	3.166.210	3.220.364	3.273.473
46	2.780.384	2.862.990	2.941.594	3.019.413	3.092.041	3.154.803	3.208.952
47	2.705.434	2.769.800	2.852.239	2.930.681	3.008.374	3.080.920	3.143.641
48	2.659.840	2.695.160	2.759.413	2.841.681	2.919.980	2.997.569	3.070.027
49	2.632.888	2.649.757	2.685.076	2.749.217	2.831.328	2.909.515	2.986.996
50	2.601.399	2.620.577	2.637.557	2.672.882	2.736.911	2.818.851	2.896.888
51	2.569.401	2.586.886	2.606.185	2.623.294	2.658.653	2.722.569	2.804.290
52	2.532.196	2.555.080	2.572.707	2.592.113	2.609.350	2.644.741	2.708.541
53	2.484.744	2.518.101	2.541.085	2.558.834	2.578.350	2.595.719	2.631.131
54	2.430.064	2.470.948	2.504.333	2.527.407	2.545.274	2.564.902	2.582.387
55	2.375.463	2.413.579	2.454.419	2.487.819	2.510.984	2.528.981	2.548.724
56	2.319.945	2.356.366	2.394.452	2.435.236	2.468.635	2.491.902	2.510.036
57	2.258.489	2.301.343	2.337.744	2.375.773	2.416.505	2.449.903	2.473.259
58	2.189.131	2.240.424	2.283.193	2.319.568	2.357.548	2.398.212	2.431.596
59	2.114.249	2.171.656	2.222.805	2.265.484	2.301.818	2.339.753	2.380.348
60	2.037.037	2.093.579	2.150.730	2.201.676	2.244.229	2.280.494	2.318.340
	<b>População adulta (18 a 60 anos)</b>						
<b>Total</b>	<b>130.095.514</b>	<b>130.808.253</b>	<b>131.432.404</b>	<b>131.986.966</b>	<b>132.453.486</b>	<b>132.802.973</b>	<b>133.095.047</b>

### Anexo 3: Ajustes para o cálculo do peso corporal médio

O peso corporal é um fator importante nesta análise econômica, pois a dose dos medicamentos é calculada com base nesse parâmetro. Na Tabela 41 é apresentado o peso médio da população brasileira em relação à idade, no ano 2008, de acordo com dados do IBGE (71).

*Tabela 41: Peso médio da população pediátrica por idade, no Brasil*

Idade	Homens	Mulheres
1	11,5	10,9
2	13,9	13,5
3	16,0	15,4
4	18,0	17,6
5	19,9	19,6
6	22,2	22,2
7	25,1	24,9
8	27,7	27,7
9	31,6	31,7
10	33,4	34,3
11	36,8	39,5
12	42,0	44,2
13	47,4	47,9
14	52,3	50,0
15	57,0	52,6
16	60,1	53,3
17	63,1	54,1

**Fonte:** Medianas de peso por idade segundo o IBGE (71)

Está bem estabelecido que os pacientes com XLH tem uma compleição física menor do que os indivíduos não acometidos, com menor altura e, proporcionalmente, menor peso. Um estudo sobre as características de pacientes com XLH desenvolvido por Skrinar *et al* (2019) mostrou que os indivíduos com XLH apresentam estatura menor do que o normal para a faixa etária (variando de -1,4 até -2,8 do Escore Z) (29). No estudo CL301 observou-se que a média do Escore Z para o peso dos pacientes envolvidos posicionou-se na faixa de -0,7 (IC95% -1,17 a 0,05) no grupo burosumabe e -0,8 (-1,75 a 0,59) no grupo do tratamento com fosfato e vitamina D (57,79).

Não foi localizada uma referência bibliográfica que tratasse do escore Z para a população brasileira. Em função disso, foi utilizada a publicação *Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2011–2014*, uma tabela de escores Z para a população dos EUA, elaborada pelo CDC – *Center for Disease Control and Prevention* (91). Os valores do escore 0,0 na escala Z dos EUA foram comparados aos valores médios da Tabela 41, percebendo-se que as diferenças eram, na maioria dos casos, não superior a 10% (considerando, também, a diferença entre os anos de publicação das referências), permitindo assumir que os valores dos escores Z fosse assumidos como semelhantes.

Tabela 42: Peso corporal em Kg em relação aos escores Z, estratificados por idade e sexo

Idade	Escore Z								
	-2,00	-1,50	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00	1,50	2,00
<b>Meninos</b>									
0	2,26	2,63	2,95	3,25	3,53	3,79	4,04	4,27	4,50
1	8,43	8,89	9,38	9,90	10,46	11,05	11,69	12,37	13,09
2	10,31	10,86	11,45	12,07	12,74	13,45	14,22	15,03	15,90
3	11,68	12,28	12,93	13,63	14,40	15,25	16,17	17,20	18,33
4	13,14	13,81	14,56	15,39	16,32	17,35	18,53	19,86	21,39
5	14,67	15,47	16,36	17,36	18,49	19,77	21,25	22,96	24,97
6	16,29	17,22	18,25	19,43	20,78	22,34	24,16	26,33	28,94
7	18,02	19,06	20,23	21,59	23,17	25,03	27,26	29,99	33,42
8	19,85	21,02	22,35	23,91	25,75	27,96	30,68	34,12	38,62
9	21,77	23,12	24,68	26,50	28,68	31,33	34,63	38,89	44,60
10	23,83	25,43	27,29	29,47	32,09	35,27	39,25	44,38	51,26
11	26,16	28,09	30,32	32,95	36,07	39,86	44,56	50,52	58,34
12	28,95	31,25	33,91	37,01	40,67	45,07	50,42	57,07	65,53
13	32,36	35,03	38,10	41,66	45,81	50,73	56,61	63,74	72,56
14	36,40	39,38	42,79	46,70	51,23	56,53	62,78	70,25	79,28
15	40,80	43,98	47,59	51,72	56,49	62,04	68,56	76,31	85,63
16	45,06	48,30	51,98	56,21	61,10	66,81	73,56	81,64	91,49
17	48,55	51,79	55,49	59,75	64,70	70,53	77,51	85,99	96,51
18	50,95	54,22	57,95	62,26	67,29	73,24	80,38	89,13	100,11
19	52,45	55,82	59,66	64,07	69,19	75,22	82,42	91,16	102,00
20	53,21	56,74	60,75	65,34	70,64	76,83	84,15	92,94	103,66
Idade	Escore Z								
	-2,00	-1,50	-1,00	-0,50	0,00	0,50	1,00	1,50	2,00
<b>Meninas</b>									
0	2,35	2,63	2,90	3,15	3,40	3,64	3,87	4,09	4,31
1	7,83	8,25	8,69	9,17	9,67	10,20	10,77	11,37	12,01
2	9,94	10,42	10,94	11,51	12,13	12,82	13,58	14,42	15,35
3	11,26	11,83	12,45	13,16	13,94	14,83	15,84	16,99	18,34
4	12,62	13,29	14,05	14,90	15,88	17,01	18,32	19,89	21,77
5	14,17	14,95	15,83	16,85	18,02	19,41	21,06	23,08	25,60
6	15,81	16,71	17,74	18,94	20,34	22,00	24,03	26,54	29,77
7	17,49	18,55	19,77	21,19	22,87	24,88	27,33	30,42	34,43
8	19,26	20,53	22,01	23,73	25,76	28,20	31,19	34,95	39,83
9	21,24	22,79	24,58	26,67	29,14	32,11	35,74	40,28	46,12
10	23,57	25,43	27,58	30,09	33,06	36,62	40,96	46,36	53,23
11	26,33	28,49	31,00	33,93	37,39	41,54	46,59	52,85	60,80
12	29,47	31,89	34,68	37,95	41,83	46,48	52,17	59,24	68,27
13	32,83	35,39	38,35	41,84	45,98	50,99	57,17	64,95	75,05
14	36,12	38,70	41,70	45,25	49,49	54,67	61,15	69,50	80,69
15	39,02	41,53	44,46	47,94	52,14	57,33	63,94	72,71	85,02
16	41,29	43,69	46,51	49,86	53,95	59,06	65,69	74,75	88,11
17	42,81	45,15	47,90	51,17	55,18	60,23	66,86	76,09	90,19
18	43,71	46,08	48,86	52,18	56,23	61,33	68,01	77,31	91,47
19	44,23	46,73	49,66	53,13	57,35	62,61	69,42	78,66	92,21
20	44,45	47,10	50,19	53,84	58,24	63,66	70,57	79,72	92,59

Fonte: (91)

Considerando os fatores mencionados, os modelos de Análise de Custo-Efetividade e de Análise de Impacto Orçamentário utilizaram do peso corporal equivalente ao escore -1,00 da escala Z, grifados em itálico.

## Anexo 4: Manual Técnico dos Modelos Econômicos

### Modelo de Análise de Custo-Efetividade

Este Manual Técnico foi desenvolvido para permitir a avaliação e interpretação do modelo de Análise de Custo-Efetividade (ACE) do burosumabe para o tratamento de XLH em pacientes pediátricos e adultos, apresentando uma descrição detalhada do modelo, métodos, dados e premissas utilizadas. A planilha contendo o modelo de Análise de Custo-Efetividade foi produzida pela Ultragenyx, em sua subsidiária no Canadá, e replicada no Reino Unido e no Brasil com as devidas adaptações para as condições locais.

Foi elaborada em uma plataforma Microsoft Excel, por ser este um *software* de ampla utilização mundial e de características bem conhecidas, permitindo a aferição das operações que foram programadas e garantindo que os usuários possam ter clareza de todos os processos de cálculo envolvidos.

A planilha tem duas características que impedem o seu carregamento direto na plataforma do Ministério da Saúde: o tamanho do arquivo (25 Mb) e a utilização de macros<sup>48</sup>. Por esta razão, o arquivo que foi enviado ao Ministério da Saúde na data de 13 de junho de 2020 se constituiu na Análise de Impacto Orçamentário (uma planilha simples) e uma simples pasta com a informação de que o modelo de Análise de Custo-Efetividade estava sendo enviado por outros meios (e-mail e correio).

A planilha tem o acesso à maior parte de seus dados e processos bloqueada por senha. Tal providência é necessária para evitar que a mudança inadvertida de algum valor ou processo-chave resulte em um efeito em cascata que poderia levar a um travamento geral da planilha ou a alterações indesejadas nos resultados. No entanto, a CONITEC poderá requisitar a senha de desbloqueio a qualquer momento, bastando realizar solicitação à Ultragenyx.

Cumpra mencionar que a planilha não foi traduzida para o Português porque várias macros se utilizam de expressões usadas ao longo dos múltiplos processos que ocorrem na execução de uma simulação e, portanto, a tradução implicaria na perda das funcionalidades do sistema.

#### A. Iniciando o uso do modelo

Favor observar que esta planilha foi desenvolvida no Canadá e atualizada no Reino Unido, antes de ser customizada no Brasil. Em função disso, algumas frases que constam ao longo dos textos explicativos ainda se referem à produção original devendo, portanto, ser desconsideradas.

Ao se abrir a planilha, o programa Excel irá solicitar que o usuário permita a execução das macros, com a frase em inglês "*Macros have been disabled. Please click "Enable Content"*" (As macros estão desabilitadas. Por favor, habilite o conteúdo"). Este passo é essencial para que as operações lógicas e matemáticas sejam executadas.

A tela de abertura ("*Welcome*") apresenta seis botões (Figura 16) que, ao serem clicados, conduzem às seguintes pastas:

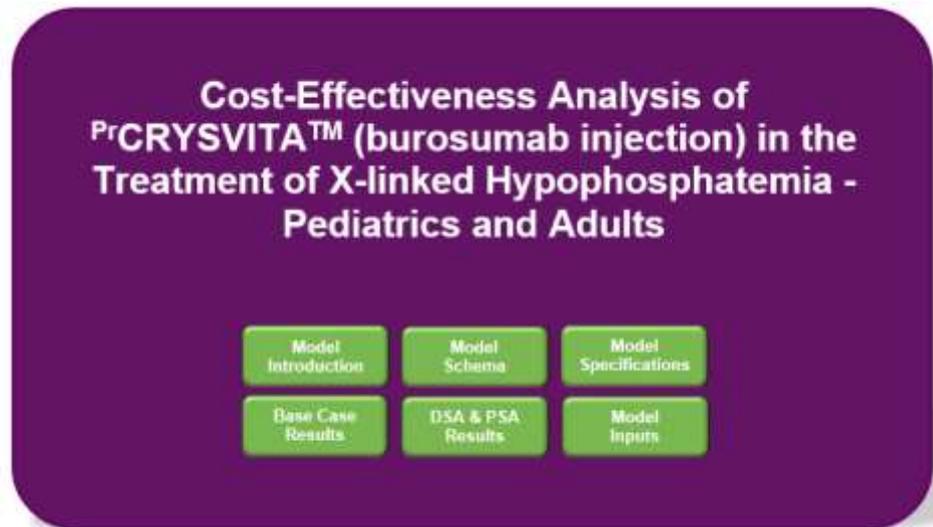
- *Model introduction*: constitui uma breve explicação a respeito do modelo de Análise de Custo-Efetividade de burosumabe e os significados das diversas cores usadas no seu *layout*.

As células da planilha apresentam um código de cores que tem a seguinte forma:

Valores modificáveis pelo usuário:	x,xxx
Células com processos ou ligações:	x,xxx
Células com resultados:	x,xxx

<sup>48</sup> Macros são pequenos fragmentos de programação realizadas em linguagem *Visual Basic* que realizam tarefas repetitivas dentro do processamento de uma planilha MS-Excel. O uso de macros torna os processos mais rápidos, reduz o volume de linhas de programação e melhora os resultados, além de viabilizar análises de Markov e simulações de Monte Carlo, entre outras rotinas.

Figura 16: Tela de abertura (Welcome) do modelo de Análise de Custo-Efetividade para Crystvita® (burosumabe)



- **Model Schema:** apresenta a estrutura dos modelos pediátrico e adulto, assim como algumas definições e atributos-chave.
- **Model specifications:** esta pasta permite inserir alguns valores e cenários desejados pelo usuário, entre os quais se destacam:
  - Premissas da população:
    - Seleção da população: pediátrica (1 a 17 anos de idade) ou adulta ( $\geq 18$  anos de idade);
    - Inserir a porcentagem da população feminina em relação à população total (no Brasil, o valor padrão é 51%(87)).
    - Inserir o peso médio da população adulta (o valor *default* foi definido como sendo de 55 Kg, conforme explicado no “Anexo 3: Ajustes para o cálculo do peso corporal médio” deste PTC.
  - Descontinuação do tratamento com burosumabe
    - Escolher se o paciente pediátrico irá continuar o tratamento com burosumabe após atingir a idade adulta. A condição *default* é “sim”.
  - Assumir que poderá haver mortalidade associada a fraturas ósseas
    - Escolher se o modelo irá calcular o aumento da mortalidade associado às fraturas em pacientes com idade  $\geq$  de 50 anos. A condição *default* é “não”.
  - Valores assumidos para os escores de utilidade
    - Abordagem da utilidade para pacientes pediátricos: é possível escolher entre duas opções:
      - Considerar que os escores de utilidade em um mesmo estado de RSS serão iguais ou diferentes para os grupos tratados com burosumabe ou com fosfato e vitamina D. A condição *default* é “sim”.
      - Considerar que os ganhos de QALY serão baseados na conversão de escores WOMAC em escores ED-5D (Tabela 33). A condição *default* é “sim”.
  - Premissas de adoção ou não de descontos no preço de burosumabe após 10 anos
    - Escolher se será considerada a aplicação de um desconto no preço de burosumabe aos 10

anos de utilização. A condição *default* é “sim”.

- Digitar o percentual de desconto que será aplicado à partir do 10º ano. O valor *default* é 30%.

Cumpra informar que, mesmo quando essas escolhas não são feitas (mantendo-se a condição *default*), a análise de sensibilidade determinística univariada realiza simulações apresentando os resultados da alternativa que não foi escolhida.

## B. Fundamentos e premissas do modelo de Análise de Custo-Efetividade

Este modelo de análise de custo-efetividade (ACE) foi construído em Excel para simulações com uma população hipotética de pacientes com XLH, com base em uma estrutura de Markov. Custos e eficácia são acumulados ao longo do tempo para duas opções de tratamento: burosumabe ou fosfato e vitamina D. A RCEI (Razão de Custo-Efetividade Incremental<sup>49</sup>) é apresentada em termos de custo por QALY (*Quality-Adjusted Life Years*) ganho e o custo por LY (*Life Years*) ganhos. O modelo também apresenta análises de sensibilidade determinísticas, com a simulação de mais de 30 opções de modelagem e cenários com resultados em forma de tabelas e gráficos de Tornado, assim como análises de sensibilidade probabilísticas com seus respectivos gráficos de dispersão e gráficos de aceitabilidade.

O modelo de cuidados com os pacientes de XLH que serve como referência para a construção deste modelo de ACE foi construído com a junção de informações provenientes dos ensaios clínicos realizados com o burosumabe e dados obtidos de protocolos adotados no Reino Unido (67) e Canadá. A XLH é uma doença ultrarrara e nem todas as diretrizes de tratamento já englobam o uso do burosumabe no tratamento. Além disso, o uso de fosfato e vitamina D, embora adotado em muitos cenários (incluindo o Brasil), carece de estudos adequados até mesmo para definir a dose ideal. A maioria do conhecimento acumulado até o momento provém de estudos observacionais e consensos.

A maioria das premissas e valores aplicados neste no modelo derivam dos ensaios clínicos (itens 5.3e 5.4 do PTC), de estudos epidemiológicos (p.ex., peso corporal e expectativa de vida a população brasileira) e de dados provenientes de protocolos locais (p.ex., Menezes et al (2004) (13)) e internacionais (p.ex., Carpenter et al (2011) (26) e NICE (2018) (67)), entre outras fontes. Em algumas situações, as premissas foram criadas e/ou validadas por consulta a especialistas (p.ex., custos indiretos).

As análises são feitas em um horizonte temporal vitalício. A seleção da população pediátrica ou adulta é feita nas especificações iniciais do modelo e tal escolha define alguns dos atributos-chave que serão utilizados pelo modelo, conforme mostram a Tabela 43e a Tabela 44.

Algumas definições são comuns a todo o modelo, a saber:

- **Perspectiva da análise:** esse modelo foi construído sob a perspectiva do SUS - Sistema Único de Saúde, particularmente em relação aos protocolos de tratamento farmacológico do raquitismo e osteomalácia (39) e as descrições e custos dos procedimentos, customizados de acordo com os padrões adotados pelo SUS.
- **Taxa de desconto:** as taxas de desconto para custos e efeitos são fixadas em 5% ao ano, atendendo às determinações das Diretrizes Metodológicas para Avaliação Econômica da CONITEC (69). A planilha do modelo de Análise de Custo-Efetividade tem um botão que permite realizar a análise sem a aplicação de taxas de desconto. Além disso, a análise de sensibilidade realiza simulações com a variação da taxa de desconto na faixa de vai de 0% até 6%.
- **Horizonte temporal:** o modelo de ACE produz resultados calculados em função do tempo de vida dos pacientes simulados, a partir da idade de início da simulação. A expectativa de vida é simulada com base em Tábuas de Mortalidade do IBGE (92) por sexo e idade.

---

<sup>49</sup> Em inglês, denominado ICER – *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*

• **Tratamentos:**

- **Pacientes pediátricos:** o modelo assume a premissa de que os pacientes receberão tratamento contínuo desde a idade de ingresso até os 18 anos, usando as doses a seguir:

- Burosumabe: de acordo com a bula de Crysvida® (50), a dose pediátrica é definida como 0,8 mg/Kg; o modelo assume a premissa de que a dose média utilizada na prática foi de 0,86 mg/Kg, com base no ensaio clínico CL301 (57);
- Fosfato e vitamina D: 30 mg/Kg/dia (fosfato) e 0,25 mcg/Kg/dia<sup>50</sup> (vitamina D) por VO, de acordo com o ensaio clínico CL301.
- O peso corporal para as crianças e adolescentes nas várias idades segue os valores apresentados no “Anexo 3: Ajustes para o cálculo do peso corporal médio”.

- **Pacientes adultos:** os pacientes com idade  $\geq 18$  anos fazem uso contínuo de:

- Burosumabe: de acordo com a bula de Crysvida® (50), a dose para adultos é definida como 1,0 mg/Kg a cada 4 semanas por via SC; o modelo assume a premissa de que a dose média utilizada na prática foi de 0,96 mg/Kg no 1º ciclo, 0,94 mg/Kg no 2º ciclo e 0,90 mg/Kg nos ciclos subsequentes, conforme o ensaio clínico CL303 (60). O modelo também assume a premissa de que 4,05% dos pacientes abandonam o tratamento em algum momento do tratamento, com base no ensaio clínico CL303 (60,77).
- Fosfato e vitamina D: 30 mg/Kg/dia (fosfato) e 0,25 mcg/Kg/dia (vitamina D) por VO, de acordo com o ensaio clínico CL303 (60); entre os adultos, o modelo assume a premissa de que 73,13% e 81,34%, respectivamente, fazem uso desses tratamentos, enquanto os demais não os utilizam, conforme foi observado no estudo CL303 (60).
- O peso corporal para os adultos foi definido como sendo de 55 kg (média entre homens e mulheres adultos), seguindo a metodologia apresentada no “Anexo 3: Ajustes para o cálculo do peso corporal médio”.

- **Custos:** as descrições e valores aplicados aos custos já foram apresentados no corpo principal do PTC através das tabelas e capítulos a seguir:

- Tabela 18: Preços coletados para preparações magistrais à base de fósforo (página 63);
- Tabela 20: Preços de medicamentos à base de calcitriol (página 64);
- Tabela 22: Preços de Crysvida (burosumabe) para cada apresentação comercial (pág. 65);
- Tabela 24: Procedimentos associados à monitorização de pacientes com XLH (pág. 68);
- Tabela 25: Dispositivos e procedimentos usados no apoio à mobilidade (pág. 69);
- Tabela 26: Medicamentos mais comumente usados para o controle da dor em adultos (pág. 69);
- Tabela 27: Procedimentos cirúrgicos frequentes em pacientes com XLH (pág. 70);
- Capítulo 7.2.9 - Custos associados ao tratamento de fraturas e problemas odontológicos (pág. 70);
- Capítulo 7.2.10 - Custos com cuidados terminais (pág. 71);
- Capítulo 7.2.11- Custos indiretos (pág. 71).

- **Mortalidade:** considerando que o modelo elabora simulação com horizonte temporal vitalício, foram incluídos dados sobre a mortalidade normal da população, usando como referência as Tábuas Completas de Mortalidade 2018 do IBGE (92). Após os pacientes simulados apresentarem idade  $\geq 50$  anos, as taxas de mortalidade são ajustadas com um fator de incremento relacionado aos eventos de fraturas, com base em um estudo conduzido por Klop *et al* (2017) (93); tais incrementos assume um

---

<sup>50</sup> Muitas publicações apresentam a dose em ng (nanogramas), o que corresponde a 25 ng, neste caso

valor de 4,32 entre os homens e 2,73 entre as mulheres.

A Tabela 43 apresenta os atributos-chave do modelo aplicáveis à população pediátrica.

*Tabela 43: Atributos-chave do modelo pediátrico*

Atributo	Descrição
População alvo	Pacientes pediátricos com XLH (idade $\geq 1$ e $< 18$ anos)
Duração dos ciclos	6 meses
Intervenção	burosumabe)
Comparador	fosfato e vitamina D
Entradas do modelo	<p><i>Inputs</i> de eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probabilidades de transição entre estados de saúde RSS baixo / RSS alto para o período pediátrico (<math>&lt;18</math> anos)</li> <li>• Probabilidades de transição entre os estados com e sem fratura para o período adulto (<math>\geq 18</math> anos)</li> </ul> <p><i>Inputs</i> de custos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Custos com medicamentos</li> <li>• Custos de monitorização</li> <li>• Custos para apoio à mobilidade e controle da dor</li> <li>• Custos cirúrgicos</li> <li>• Custos associados a fraturas</li> <li>• Custo de cuidados terminais</li> </ul> <p><i>Inputs</i> de utilidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escores de utilidade associados a diferentes estados RSS para períodos pediátricos (<math>&lt;18</math> anos)</li> <li>• Escores de utilidade, dependendo do estado de saúde com fratura e tratamento, para períodos adultos (<math>\geq 18</math> anos)</li> </ul>
Saídas do modelo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficácia: AVs e QALYs</li> <li>• Custos: custos de medicamentos e administração, custos de acompanhamento, custos associados à dor e mobilidade, custos cirúrgicos, custos de fraturas e custos de cuidados terminais</li> <li>• RCEI por AV ganho e por QALY ganho</li> </ul>

**Legenda:** AV = Ano de Vida; QALY = *Quality-Adjusted Life Years* (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade); RCEI = Razão de Custo-Efetividade Incremental; XLH = *X-linked hypophosphatemia* (hipofosfatemia ligada ao X)

A próxima tabela apresenta os atributos-chave para a ACE de pacientes adultos com XLH.

*Tabela 44: Atributos-chave do modelo adulto*

Atributo do modelo	Descrição
População alvo	Pacientes adultos com XLH (18 anos ou mais)
Duração do ciclo	6 meses
Intervenção	burosumabe
Comparador	fosfato e vitamina D ou não tratamento*
Entradas do modelo	<p><i>Inputs</i> de eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probabilidades de transição entre os estados com e sem fratura</li> </ul>

Atributo do modelo	Descrição
	<p><i>Inputs</i> de custo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Custos com medicamentos (burosumabe e fosfato e vitamina D)</li> <li>• Custos de acompanhamento por tipo de tratamento</li> <li>• Custos associados à dor e mobilidade</li> <li>• Custos cirúrgicos</li> <li>• Custos com fraturas</li> <li>• Custo de cuidados terminais</li> <li>• Custos de perda de produtividade</li> </ul> <p><i>Inputs</i> de utilidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escores de utilidade, dependendo do estado de fratura e tratamento</li> </ul>
Saídas do modelo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficácia: AVs e QALYs</li> <li>• Custos: custos de medicamentos e administração, custos de vigilância, custos de dor e mobilidade, custos cirúrgicos, custos de fraturas e custos de cuidados terminais</li> <li>• RCEI por AV ganho e por QALY ganho</li> </ul>

**Legenda:** AV = Ano de Vida; RCEI = Razão de Custo-Efetividade Incremental; QALY = *Quality-Adjusted Life Years* (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade); XLH = *X-linked hypophosphatemia* (hipofosfatemia ligada ao X)

**Obs.:** é importante observar que a escolha do fosfato e vitamina D como comparador, para pacientes adultos, deve-se apenas ao fato de que alguns estudos clínicos usaram esse controle, tornando necessário empregar os desfechos oriundos deles na análise farmacoeconômica. Na prática, muito poucos pacientes utilizam o fosfato e vitamina D, pois a suplementação com fosfato e vitamina D exerce pouca influência na dinâmica do metabolismo ósseo na população adulta.

\* **Obs. 2:** conforme já foi mencionado anteriormente, 73,13% e 81,34% fazem uso de fosfato e vitamina D, respectivamente, enquanto os demais não os utilizam, conforme foi observado no estudo CL303 (60)

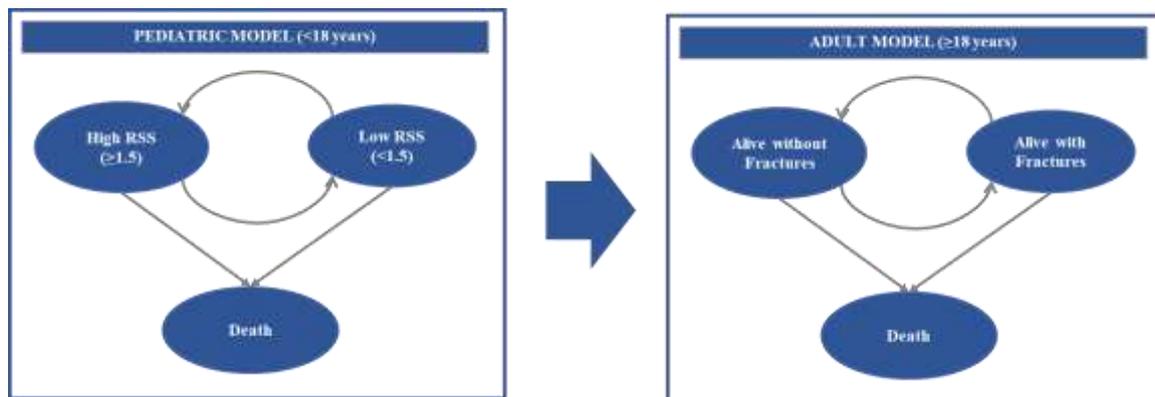
### Estrutura do modelo

Para a população simulada, o modelo usa estruturas de Markov com ciclos de duração de 6 meses. Os estados de saúde diferenciam-se na fase pediátrica e na fase adulta.

Para a população pediátrica, os pacientes podem ser simulados ao longo de toda a vida, incluindo o período que vai além da idade de 18 anos, e podem ser simulados de acordo com os seguintes estados de saúde :

- Fase pediátrica (1 a 17 anos):
  - RSS alto ( $RSS \geq 1,5$ ),
  - RSS baixo ( $RSS < 1,5$ ) e
  - Morte.
- Fase adulta: ao completar 18 anos, os pacientes simulados passam a conviver com os seguintes estados de saúde:
  - Vivo sem fraturas;
  - Vivo com fraturas; e
  - Morte.

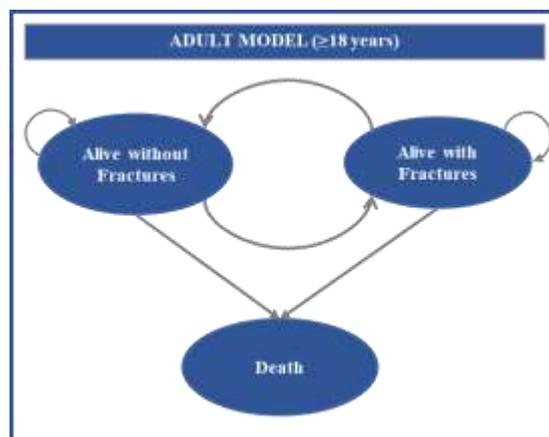
Figura 17: Diagrama do fluxo do modelo de Markov para a população pediátrica



Ao iniciar a simulação, os pacientes pediátricos entram no modelo com igual distribuição entre RSS alto e RSS baixo para os grupos burosumabe ou fosfato e vitamina D. Em cada ciclo percorrido durante o período pediátrico, os pacientes podem permanecer no estado RSS atual, transitar para o outro RSS ou transitar para a morte, de acordo com as probabilidades coletadas nos estudos clínicos (57,79). A partir dos 18 anos, todos os pacientes vivos fazem uma transição da condição pediátrica para a condição adulta, sem fraturas, e o modelo continua a desenvolver a simulação com essa população analisada como pacientes adultos.

Para os adultos, definidos como os pacientes que transitam da fase pediátrica para a fase adulta (17 para 18 anos) ou aqueles que entram no modelo com idade  $\geq 18$  anos, a estrutura da simulação (Figura 18) passa a englobar apenas os estados de saúde “vivo com fratura”, “vivo sem fratura” e “morte”.

Figura 18: Diagrama do fluxo do modelo de Markov para a população adulta



Para a fase adulta, os pacientes de ambos os grupos entram na simulação em iguais proporções quanto à presença de fraturas (ativas ou pseudofraturas<sup>51</sup>); uma das premissas do modelo é de que 11,9% dos pacientes apresenta uma fratura na linha de base e, de acordo com as probabilidades, podem transitar entre os estados de saúde previstos no modelo, sendo tais probabilidades diferentes entre os grupos burosumabe ou fosfato e vitamina D. Tais probabilidades, incluindo o percentual ao início da simulação,

<sup>51</sup> Pseudofratura (também chamada pseudoartrose) é uma complicação de uma fratura óssea mal consolidada, com a formação de uma cicatriz de tecido fibroso na região fraturada. A falta de um tratamento adequado (que pode ser cirúrgico, em casos graves) pode resultar em deformidade e prejuízo permanente da função.

provém do estudo CL303 (60,77).

### Probabilidades de transição entre os estados de saúde

Diferentes probabilidades de transição foram consideradas em pacientes pediátricos e adultos. Enquanto os pacientes têm menos de 18 anos, eles transitam entre os diferentes estados de saúde correspondentes ao RSS baixo ou ao RSS alto, de acordo com as probabilidades (diferentemente dos adultos, que transitam entre estados de fraturas).

Para a população pediátrica, ao iniciar a simulação, é assumido que 24,6% dos pacientes encontram-se no estado de saúde RSS baixo e 75,4% no estado RSS alto, em ambos os grupos de tratamento. Essas taxas são baseadas em dados publicados pelo NICE (67,94) e pelo estudo CL301 (57,79).

Na continuidade das simulações em pacientes pediátricos, as probabilidades de transição entre os estados de RSS para o burosumabe foram baseadas em dados combinados dos ensaios CL201, CL205 e CL301 (57–59,79,95,96). As probabilidades de transição para o fosfato e vitamina D foram baseadas em dados combinados da publicação do NICE (67,94) e do estudo CL301 (57,79). A combinação de tais probabilidades foi empregada para aumentar o tamanho da amostragem e gerar estimativas mais robustas. Através dessa metodologia foram obtidas as probabilidades de transição em cada ciclo de 6 meses (duração de cada ciclo no modelo de ACE) (Tabela 45).

*Tabela 45: Probabilidades de transição entre estados de RSS na população pediátrica*

De / para	burosumabe			fosfato e vitamina D		
	RSS alto	RSS baixo	Total	RSS alto	RSS baixo	Total
RSS alto	0,583	0,417	1.000	0,922	0,078	1.000
RSS baixo	0,000	1.000	1.000	0,116	0,884	1.000

Para os pacientes adultos, as transições entre os estados de saúde passam a compreender as possibilidades “vivo sem fratura”, “vivo com fratura” e “morte”. As probabilidades de transição entre esses estados foram calculadas com base na porcentagem de pacientes com fraturas na linha de base, na porcentagem de pacientes que desenvolvem novas fraturas e na probabilidade de cicatrização da fratura, conforme dados oriundos do estudo CL303 (60,77), além das diferenças entre os grupos de tratamento, e são apresentadas na Tabela 46.

*Tabela 46: Probabilidades de transição entre estados de saúde de fraturas para adultos*

	% com fratura na linha de base	Risco de nova fratura	% de cicatrização das fraturas
fosfato e vitamina D	11,9%	0,0303	4,8%
burosumabe		0,0147	45,8%

### Escores de Utilidade

Na simulação da população pediátrica, os escores de utilidade dependem dos estados do RSS e variam conforme a idade. Os valores são apresentados na Tabela 47.

- Os *inputs* de utilidade foram baseados nos valores relatados no relatório de avaliação do NICE sobre o Crysvida® para tratamento da XLH e foram utilizados os valores validados pelo Evidence Review Group (ERG) (31,67).
- Os valores publicados pelo NICE são relatados na forma de quatro estados de RSS distintos, que variam de acordo com a idade, conforme segue:

- Para o estado RSS baixo neste modelo, o valor do escore de utilidade foi estimado com base nos valores dos estados de RSS "curado" e "leve" relatados pelo NICE, ponderado pela distribuição de pacientes nesses estados;
- Para o estado RSS alto neste modelo, o valor do escore de utilidade foi estimado com base nos valores dos estados RSS "moderado" e "grave" relatados pelo NICE, ponderado pela distribuição de pacientes nesses estados;
- A distribuição de estados de RSS por tratamento foi estimada com base no relatório do NICE e calculada como o tempo médio vivido pelo paciente nos estados "curado", "leve", "moderado" e "grave" para o burosumabe e o fosfato e vitamina D separadamente ao longo do todo o tratamento pediátrico (31,67).

Tabela 47: Escores de utilidade em pediatria por estado do RSS, tratamento e faixas etárias

Grupos de idades	Escore de utilidade			
	burosumabe		fosfato e vitamina D	
	RSS alto	RSS baixo	RSS alto	RSS baixo
1 - 4	0,684	0,826	0,646	0,795
5 - 12	0,613	0,890	0,607	0,809
13 - 17	0,574	0,821	0,525	0,730

Para a população adulta, um valor fixo de 0,648 foi considerado como escore de utilidade para todos os pacientes portadores de XLH, com base na publicação de Forestier-Zhang *et al* (2016) (6). Esse escore pode ser afetado pela existência de fraturas e pelo tratamento recebido, como segue:

- Uma redução no valor de -0,108 no escore de utilidade foi aplicado para cada evento de fratura que os pacientes experimentaram, com base no estudo de Kanis *et al* (2004) (97). Essa redução é aplicada ao escore de utilidade no primeiro ano após o evento de fratura e a cada evento desse tipo por paciente.
- O modelo assume que os pacientes tratados com burosumabe têm um ganho de 0,044 QALYs a cada ciclo, com base com na publicação de Wailoo *et al* (2014) (Tabela 33) (80) e em escores WOMAC oriundos do estudo CL303 (60,77), conforme já foi descrito no item 7.3.3 (página 77) deste PTC.

### Monitoramento

Os pacientes com XLH sob cuidados precisam realizar consultas médicas, exames laboratoriais e de imagem e terapias complementares. O modelo de Análise de Custo-Efetividade incorpora a realização desses procedimentos e os distribui de acordo com o tratamento recebido, tendo como base para a determinação do tipo e frequência os dados coletados a partir das publicações de Carpenter *et al* (2011) (26), do NICE (67) e dos ensaios clínicos efetuados (57,60,77,79).

Para os pacientes tratados com burosumabe, a monitorização incluiu a avaliação de níveis séricos de fósforo, consultas médicas e exames odontológicos (Tabela 48). É assumido que a frequência desses serviços variasse por ciclo. Nos primeiros 3 meses, as frequências são baseadas nas recomendações do fabricante (para ajustes de dose) e após esse período foi assumido que os pacientes devem seguir a mesma frequência de monitoramento daqueles que não recebem tratamento ativo. Os valores praticados pelo SUS foram coletados em tabelas SIGTAP (98).

Tabela 48: Procedimentos de monitoramento para usuários de burosumabe pediátricos

	Custo unitário	Frequência de monitoramento (Ciclo 1)	Frequência de monitoramento (Ciclos 2+)
Fósforo sérico	R\$ 1,85	3	0
Consulta médica	R\$ 10,00	4	1
Check-up odontológico	R\$ 5,00	1	1

Para os pacientes pediátricos tratados com fosfato e vitamina D, o monitoramento requer consultas médicas e odontológicas, exames laboratoriais e exames de imagem, que são sugeridos pelas publicações mencionadas no início deste subcapítulo e são citadas na Tabela 49. Os valores praticados pelo SUS foram obtidos nas tabelas SIGTAP (98).

Tabela 49: Procedimentos de monitoramento de pacientes tratados com fosfato e vitamina D

Exames / procedimentos	Preço unitário	Frequência		
		Pediátrico (Todos os ciclos)	Adultos	
			Ciclos 1 e 2	Ciclos 3+
Fósforo sérico	R\$ 1,85	2		
Cálcio sérico	R\$ 1,85	2		
Fosfatase alcalina sérica	R\$ 2,01	2		
Creatinina sérica	R\$ 1,85	2		
Cálcio urinário	R\$ 1,85	2		
Creatinina urinária	R\$ 1,85	2		
Paratormônio sérico	R\$ 43,13	2	2	1
Ultrassonografia do aparelho urinário	R\$ 24,20	0,2	0,5	0,5
Radiografia de membros inferiores	R\$ 9,29	0,3	0,3	0,3
Consulta médica	R\$ 10,00	2	2	1
Consulta odontológica	R\$ 5,00	10	1	1

### Apoio à mobilidade e controle da dor

Para a população pediátrica, este modelo assume a premissa de que essa população demanda apenas cuidados fisioterápicos e são aplicados de forma diferenciada de acordo com os estados do RSS. Pacientes com RSS baixo não requerem fisioterapia. Para os pacientes pediátricos com RSS alto, o uso de fisioterapia é estimado com base em dados do NICE (31,67,94) e da opinião de especialistas, com valores e frequências apresentados na Tabela 50. Os valores de reembolso são obtidos do sistema SIGTAP (98). O uso de medicamentos para controle da dor não é incluído no modelo para a população pediátrica.

Para os pacientes adultos, o modelo farmacoeconômico assume que a utilização de recursos de mobilidade e controle da dor varia conforme o tratamento. Tais custos se referem aos dispositivos e serviços mencionados na Tabela 50, tendo sido obtidos a partir do sistema SIGTAP (98). A utilização dos

serviços de fisioterapia foi baseada na publicação de Riemsma *et al* (2018), que foi um relatório de avaliação do tratamento de XLH para o NICE (94).

Com base em dados de arquivo oriundos do estudo CL303 (60), assume-se que o tratamento com burosumabe está associado com uma redução de 50% nos custos de mobilidade e até 72% de redução nos custos de medicamentos para dor.

O uso de medicamentos para dor foi medido diretamente no estudo CL303, que foi usado para informar a frequência de utilização de opioides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em ambos os braços de tratamento. A seleção dos medicamentos foi feita considerando produtos de uso comum no Brasil, buscando uma abordagem bastante conservadora e adotando a posologia prevista nas bulas dos medicamentos mencionados na Tabela 50.

*Tabela 50: Utilização de recursos de apoio à mobilidade e controle da dor*

Pacientes pediátricos	Custo unitário	Frequência de uso por ciclo - RSS alto	Frequência de uso por ciclo - RSS baixo
Fisioterapia (4 sessões /mês)	R\$ 28,02	6	0
<b>Dispositivos de apoio à mobilidade e tratamento fisioterápico</b>			
Pacientes adultos	Custo unitário	Frequência de uso por ciclo - fosfato e vitamina D	Frequência de uso por ciclo - burosumabe
Bengala	R\$ 49,90	0,31	0,16
Muleta	R\$ 79,95		
Andador	R\$ 130,00		
Cadeira de rodas	R\$ 571,90	0,09	0,04
Fisioterapia (4 sessões /mês)	R\$ 28,02	3,44	1,72
<b>Tratamento farmacológico para o controle da dor</b>			
Medicação para a dor	Custo médio por ano	Fosfato e vitamina D Proporção de usuários	Burosumabe Proporção de usuários
Opioides (tramadol)	R\$ 5.337,76	Todos os ciclos = 22%	Ciclo 1 = 24% Ciclo 2+ = 6%
AINEs (paracetamol)	R\$ 1.314,00	Todos os ciclos = 67%	Ciclo 1 = 63% Ciclo 2+ = 19%

**Legenda:** RSS = *Rickets Severity Score*; AINE = anti-inflamatório não esteroidal

**Obs.:** posologia para paracetamol (adultos) = 750 mg a cada 6 horas; posologia para tramadol = 50 mg a cada 6 horas

### Correção cirúrgica de deformidades e tratamentos odontológicos

Os custos com a correção cirúrgica de deformidades consistiram em procedimentos necessários para minorar as deficiências esqueléticas que decorrem do raquitismo promovido pela XLH. Diferentes procedimentos cirúrgicos podem ser realizados em pacientes pediátricos e adultos com base na história natural da XLH, conforme relatado na literatura (26–29) e são citados na

Tabela 51. Nesta tabela também é incluído o procedimento odontológico (tratamento de canal), uma

ocorrência bastante frequente nos portadores de XLH pediátricos e adultos.

Nos pacientes pediátricos, as cirurgias avaliadas pelo modelo são aquelas mais frequentemente verificadas em portadores de XLH, que são as osteotomias e epifisiodeses. Para o modelo, assumiu-se que tais cirurgias não são necessárias em pacientes com estado de RSS baixo, mas sim naqueles com RSS alto, nos quais a frequência foi estimada através de dados do estudo CL201 (26,95).

Em pacientes adultos, as cirurgias incluídas no modelo foram a artroplastia de quadril e a artroplastia de joelho, cuja frequência de eventos foi derivada de estudos publicados sobre a doença e pesquisa de qualidade de vida em crianças e adultos com XLH (99). O modelo assume a premissa de que o tratamento com burosumabe possa promover uma redução de 50% na frequência de tais cirurgias, em comparação ao fosfato e vitamina D.

A mesma lógica e as mesmas fontes de dados serviram para avaliar a frequência de problemas odontológicos, assim como a redução de risco promovida pelo burosumabe.

Os valores unitários reembolsados pelo SUS para esses procedimentos foram obtidos através de pesquisa usando um banco de dados interno com cerca de 90 Gb coletados dos arquivos de acesso público do DATASUS (74,100) relativos aos anos 2013 até 2018, para dados hospitalares e ambulatoriais. Esses dados foram processados em nuvem (*Amazon Web Services*), com o uso do software *Tableau Desktop Professional Edition* versão 2019.3.6. Nessa busca, as chaves de seleção usadas foram os códigos/descrições dos procedimentos conforme o SIGTAP e a classificação do CID-10 E83.3 – *Distúrbios do metabolismo do fósforo*, sem restrições quanto à idade. Os valores mencionados na Tabela 51 correspondem às médias dos registros identificados.

**Tabela 51: Procedimentos cirúrgicos ortopédicos corretivos e tratamentos odontológicos**

Pacientes pediátricos	Custo unitário	Frequência de procedimentos por ciclo	
		RSS alto	RSS baixo
Osteotomias	R\$ 1.659,16	0,036	0,000
Epifisiodeses	R\$ 889,05	0,004	0,000
<i>Odontologia</i>			
Tratamento endodôntico	R\$ 5,71	0,029	0,0
Pacientes adultos	Custo unitário	fosfato e vitamina D	burosumabe
Artroplastia de quadril	R\$ 4.518,52	0,001	0,000
Artroplastia de joelho	R\$ 6.093,20	0,001	0,000
<i>Odontologia</i>			
Tratamento endodôntico	R\$ 5,71	0,358	0,179

### Tratamento de fraturas

Em razão da XLH, os pacientes adultos têm risco aumentado de sofrer fraturas ou apresentar pseudofraturas em relação à população normal. As probabilidades de desenvolver novas fraturas são descritas na Tabela 46. Os pacientes podem desenvolver mais de uma fratura ao longo da execução do modelo e o modelo assume uma frequência média de 3,7 por paciente, com base no estudo de Skrinar *et al* (2015) (29).

Os custos com o tratamento de fraturas foram baseados apenas nos casos que cursam com internação e,

devido à variedade de tipos possíveis de fraturas, optou-se por buscar registros através do uso do CID-10 M80 – *Distúrbios da densidade e estrutura óssea* como uma chave de busca nos dados coletados do DATASUS (74) Por esta técnica foram recuperados 656 registros relativos aos anos de 2013 até 2018, cujo valor médio pago pelo SUS foi de R\$ 3.943,00.

### Cuidados terminais

Como um dos itens inseridos no modelo farmacoeconômico encontra-se o custo com cuidados terminais (cuidados no final da vida). O valor aplicado a estes cuidados foi obtido da publicação de Ribeiro *et al* (2018) e equivale a R\$ 724,30 (76). Tais custos são adicionados uma única vez no ciclo antes da morte, com base nas probabilidades de óbito que incidem sobre a população ao longo da vida.

### Custos indiretos (perda de produtividade)

As perdas de produtividade devido à ausência do trabalho (absenteísmo) e à redução da capacidade operacional no ambiente de trabalho (presenteísmo) foram calculadas tendo em consideração o valor do PIB *per capita* do Brasil publicado pelo IBGE (101). O último valor publicado por esse órgão citava o PIB *per capita* como sendo de US\$ 8.920,76 em 2018, valor que, convertido pela taxa de câmbio vigente em 31/12/2018 (R\$ 3,84 : 1 US\$), resulta em R\$ 34.255,72 anuais por indivíduo, que foi convertido em valor mensal por simples divisão por 12, sendo o resultado ao modelo.

No entanto, essa perda de produtividade não foi aplicada a toda a população simulada, mas apenas a uma porcentagem de 10% dos pacientes tratados com burosumabe e 25% dos pacientes que recebem tratamento com fosfato e vitamina D. Esta porcentagem foi construída a partir de informações de médicos que tratam de pacientes com XLH.

Nenhuma perda de produtividade foi assumida na população pediátrica, nem tampouco aos cuidadores de pacientes (pediátricos e adultos).

## C. Apresentação dos resultados

Os resultados da Análise de Custo-Efetividade, no formato de caso-base, são apresentados ao se clicar o botão “*Base Case Results*” na tela de abertura da planilha (“*Welcome*”). Sempre que é acionada, os resultados são exibidos com resposta instantânea a qualquer variação que seja feita em relação às premissas selecionadas.

Essa pasta sempre apresentará os seguintes resultados apresentados na Figura 19.

Nessa mesma pasta, é possível avaliar os efeitos da não aplicação da Taxa de Desconto sobre o horizonte temporal. Basta fazer a opção “*Undiscounted*” na célula J8 dessa pasta.

Figura 19: Apresentação dos resultados do modelo de Análise de Custo-Efetividade

	Burosumabe	Fosfato e vitamina D	Diferença
<b>Custo no horizonte temporal</b>			
<b>Custos totais</b>	R\$	R\$	R\$
Custo com o medicamento e aplicação	R\$	R\$	R\$
Custo de monitoramento	R\$	R\$	R\$
Custos com fraturas	R\$	R\$	R\$
Custos com apoio a mobilidade e controle da dor	R\$	R\$	R\$
Custo com cirurgias ortopédicas corretivas	R\$	R\$	R\$
Custos com cuidados terminais	R\$	R\$	R\$
Custos indiretos (perda de produtividade)	R\$	R\$	R\$

Desfechos			
Anos de vida	Valor numérico	Valor numérico	Valor numérico
QALYs (Quality-adjusted life years)	Valor numérico	Valor numérico	Valor numérico
RCEI (Razão Incremental de Custo-Efetividade)			
Custo incremental por ano de vida ganho			Condição*
Custo incremental cost por QALY ganho			R\$ / QALY

\* = nesta célula, é descrito se a condição farmacoeconômica do burosumabe é dominante ou dominada, quando for o caso

**Obs.:** na coluna “fosfato e vitamina D” estão compreendidos os custos (ou ausência deles) quando os pacientes não fazem uso de qualquer tratamento (vide item C, subitem “Tratamentos – fosfato e vitamina D” deste anexo).

## D. Análises de sensibilidade

O modelo de Análise de Custo-Efetividade de Crysvida® oferece a possibilidade de elaborar uma ampla gama de análises de sensibilidade. Na planilha Excel, o acionamento do botão “*DSA & PSA results*” da tela de abertura (“*Welcome*”) leva à pasta “*DSA & Scenario Analysis Results*”, na qual há um botão “*Run DSA*”, que executa toda a série de análises de sensibilidade apresentada na Tabela 52 (pacientes pediátricos) e na Tabela 54 (pacientes adultos). Os resultados são apresentados nessa mesma pasta, em formato de tabela, com os valores dos parâmetros, os intervalos de variação, os resultados dos custos e QALYs incrementais e as variações da RCEI.

O acionamento do botão “*Show Tornado diagram*” gera um Gráfico de Tornado que é exibido em uma nova pasta, denominada “*DSA Chart*” (esta pasta não é exibida se o botão não é acionado). Antes de acionar esse botão, deve-se digitar o número de simulações desejadas (de 1 a 30) na caixa “*Number of parameters /scenarios to display on tornado diagram*”. Essa escolha determina apenas quantas colunas serão apresentadas no Gráfico de Tornado, mas não altera a execução de todas as simulações realizadas na pasta “*DSA & Scenario Analysis Results*”.

### Análises de sensibilidade para pacientes pediátricos

A Análise de Sensibilidade Determinística (DSA – *Deterministic Sensivity Analysis*) testou parâmetros e premissas relacionadas à eficácia, custos de medicamentos e administração, custo de monitoramento, custo de apoio a mobilidade e tratamento da dor, custo cirúrgico (cirurgias ortopédicas corretivas), custo com fraturas, taxa de descontinuação, características do paciente e taxa de desconto.

Os *inputs* dos parâmetros relacionados a esses itens foram variados de acordo com os intervalos de confiança de 95% (IC95%), quando tais dados estavam disponíveis, ou em  $\pm 10\%$ . As características dos pacientes foram variadas de acordo com o intervalo relatado no estudo que serviu como referência ou  $\pm 10$  pontos percentuais. Os custos foram variados em  $\pm 25\%$ . A mortalidade relacionada à fratura variou em  $\pm 10\%$ . A taxa de desconto variou entre 0% e 6%.

Tabela 52: Parâmetros / cenários de Análise de Sensibilidade Determinística para pediatria

Parâmetros
<i>Características dos pacientes</i>
Idade inicial: variação observada no ensaio CL301
Proporção inicial de pacientes com RSS baixo: variação de $\pm 10\%$
<b>Taxa de descontinuação:</b> variação observada no ensaio CL301
<i>Escores de Utilidade</i>
Utilidade para RSS baixo: $\pm 10\%$
Utilidade para RSS alto: $\pm 10\%$
Utilidade geral para pacientes com XLH: intervalo de confiança de 95%

Escore de incapacidade (desutilidade) associado às fraturas: $\pm 10\%$
Benefício QALY baseado em WOMAC para adultos em burosumabe $\pm 10\%$
<i>Custos</i>
Custo do medicamento – fosfato: $\pm 25\%$
Custo do medicamento - vitamina D: $\pm 25\%$
Custo de monitoramento em Pediatria – burosumabe - Ciclo 1: $\pm 25\%$
Custo de monitoramento em Pediatria – burosumabe - Ciclo 2+: $\pm 25\%$
Custo de monitoramento em Pediatria – fosfato e vitamina D - Ciclo 1: $\pm 25\%$
Custo de monitoramento em Pediatria – fosfato e vitamina D - Ciclo 2+: $\pm 25\%$
Custo de monitoramento em Adultos – burosumabe - Ciclo 1: $\pm 25\%$
Custo de monitoramento em Adultos – burosumabe - Ciclo 2: $\pm 25\%$
Custo de monitoramento em adultos – burosumabe - Ciclo 3+: $\pm 25\%$
Custo de monitoramento em Adultos – fosfato e vitamina D - Ciclo 1: $\pm 25\%$
Custo de monitoramento em Adultos – fosfato e vitamina D - Ciclo 2: $\pm 25\%$
Custo de monitoramento em adultos – fosfato e vitamina D - Ciclo 3+: $\pm 25\%$
Custo de dor e mobilidade em pediatria – RSS baixo: $\pm 25\%$
Custo de dor e mobilidade em pediatria – RSS alto: $\pm 25\%$
Custo de dor e mobilidade em adultos – burosumabe - Ciclo 1: $\pm 25\%$
Custo de dor e mobilidade em adultos – burosumabe - Ciclo 2+: $\pm 25\%$
Custo de dor e mobilidade em adultos – fosfato e vitamina D - Ciclo 1: $\pm 25\%$
Custo de dor e mobilidade em adultos – fosfato e vitamina D - Ciclo 2+: $\pm 25\%$
Custo Cirúrgico em Pediatria – RSS baixo: $\pm 25\%$
Custo Cirúrgico em Pediatria – RSS alto: $\pm 25\%$
Custo Cirúrgico em Adultos – burosumabe: $\pm 25\%$
Custo Cirúrgico em Adultos – fosfato e vitamina D: $\pm 25\%$
<i>Fraturas</i>
Número médio de fraturas: $\pm 10\%$
Taxa de mortalidade relacionada à fratura: $\pm 10\%$
<b>Taxa de desconto para custo e eficácia: 0% a 6%</b>
<b>Cenários</b>
<i>Cenários alternativos de Modelagem</i>
Considere a descontinuação do tratamento para a fase pediátrica
Não considere o aumento da mortalidade associada à fratura
Considere iguais escores de utilidade para burosumabe e fosfato e vitamina D no mesmo estado RSS
Considere o benefício do tratamento com raquitismo e fratura após descontinuação
Assumir descontinuação de tratamento aos 16 anos com manutenção da utilidade adquirida até lá
Considere 100% dos pacientes adultos com fraturas no início do estudo
Considere 100% dos pacientes pediátricos iniciando em estado de saúde RSS baixo
Considere 100% dos pacientes pediátricos iniciando em estado de saúde RSS alto
Não considere o benefício de QALYs com base no WOMAC
<i>Cenários alternativos de Custo</i>
Custo do burosumabe: modelar separadamente o ajuste da dose
Custo do burosumabe: assumir que o preço do burosumabe será descontado em 30% após 10 anos
Custo de dor e mobilidade: assumir que não há diferença entre RSS baixo e RSS alto

Custo de dor e mobilidade: assumir que não há diferença entre burosumabe e fosfato e vitamina D
Custo Cirúrgico: assumir que não há diferença entre RSS baixo e RSS alto
Custo Cirúrgico: assumir que não há diferença entre burosumabe e fosfato e vitamina D
<i>Cenários alternativos de Horizonte temporal</i>
Horizonte temporal: 20 anos
Horizonte temporal: 50 anos
Horizonte temporal: 70 anos

A Análise de Sensibilidade Probabilística (PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) é acessada pela pasta “PSA Results”. Acessando essa pasta da planilha, é possível escolher o número de iterações desejado (entre 1 e 5.000), selecionar a população (adulto ou pediátrico) e acionar o botão “Run PSA”, que dá início à simulação probabilística. Quando se solicita a análise com 5.000 iterações, o tempo médio de processamento é de aproximadamente 80 minutos em um microcomputador comum, sendo que em cerca de 30 a 40 minutos o sistema solicita que o usuário aceite uma primeira fase da análise, sem o qual o processamento não se completa. Durante esse processamento e até o final da operação, o sistema fica travado para qualquer digitação (inclusive em outras planilhas Excel abertas concomitantemente).

Esta PSA varia simultaneamente vários parâmetros, com base em suas distribuições e reestima os resultados do modelo em uma base probabilística. Métodos de simulação de Monte Carlo são aplicados para fazer seleções aleatórias dos *inputs* de parâmetros com base em distribuições especificadas pelos coeficientes de variáveis relevantes, conforme descrito na Tabela 53. Distribuições gama são usadas para parâmetros relacionados ao custo e número de fraturas. Distribuições normais são usadas para variar parâmetros de idade e peso. Distribuições beta, gerando valores entre 0 e 1, são utilizadas para as os escores de utilidade e distribuição por gênero. Distribuições lognormais são usadas para as taxas de mortalidade. A distribuição de Dirichlet é utilizada para as probabilidades de transição.

Os resultados apresentados para pacientes pediátricos neste PTC (item 7.3.2.2) provém de uma simulação de Monte Carlo usando 5.000 iterações. Automaticamente, o modelo gera um gráfico de dispersão exibindo, em eixos cartesianos, os pontos resultantes dos valores incrementais de QALY e custo para as comparações entre burosumabe ao fosfato e vitamina D.

Se for introduzido um valor para o limiar de aceitabilidade do RCEI, o sistema também apresenta um gráfico com a curva de aceitabilidade da comparação entre o burosumabe e o tratamento com fosfato e vitamina D. Considerando que o Brasil não adota, formalmente, um valor limiar para RCEI, foi assumido o valor sugerido pela Organização Mundial da Saúde, equivalente a 3 vezes o PIB per capita anual (81); o valor do PIB *per capita* foi obtido em publicação do IBGE e relativo ao ano 2018 (101).

*Tabela 53: Parâmetros da Análise de Sensibilidade Probabilística para o modelo pediátrico*

Parâmetros	Descrições
<b>Probabilidades de transição</b>	
Pediátrico - baseado em RSS (burosumabe)	Para os dados pediátricos, os <i>inputs</i> de probabilidade de transição entre estados RSS foram modelados usando distribuição de Dirichlet, com as especificações dos valores médios de acordo com o caso-base, e alfa como o tamanho da amostra no caso-base.
Pediátrico - baseado em RSS (fosfato e vitamina D)	
Adulto - baseado em fraturas (burosumabe)	Para os dados de adultos, os <i>inputs</i> de probabilidade de transição (ou seja, probabilidade de novo evento de fratura e de fratura cicatrizada) foram modeladas usando distribuições beta com os valores médios especificados no caso-base e Erros-Padrão (EPs) assumidos como $\pm 10\%$ do valor médio.
Adulto - Fratura (fosfato e vitamina D)	
<b>Taxa de descontinuação do tratamento</b>	

burosumabe	A taxa de descontinuação de burosumabe para pediatria e adultos foi modelada usando distribuições beta com o valor médio especificado no modelo de caso base e os EPs derivados do tamanho da amostra.
<b>Utilidades</b>	
Pediátrico - RSS alto (burosumabe e fosfato e vitamina D)	Para os <i>inputs</i> pediátricos, os escores de utilidade por estado e tratamento do RSS foram modelados usando distribuições beta com os valores médios especificados no caso base e os EPs assumidos como $\pm 10\%$ do valor médio.
Pediátrico - RSS baixo (burosumabe e fosfato e vitamina D)	
Adulto – utilidade geral no XLH	Para os <i>inputs</i> de adultos, os escores de utilidade foram modelados usando distribuições beta com os valores médios especificados no caso-base e os EPs com base na mesma origem de dados do caso-base (utilidade geral no XLH) ou assumida como $\pm 10\%$ da média (incapacidade associada à fratura e escores WOMAC).
Adulto - benefício QALY baseado em WOMAC	
Adulto - desutilidade da fratura	
<b>Características do paciente</b>	
Idade	A idade e o peso foram modelados usando distribuições normais com os valores médios especificados no caso-base e o EP com base na mesma fonte de dados do caso base (idade e peso adulto) ou assumida como sendo $\pm 25\%$ da média (peso pediátrico). O gênero foi modelado usando uma distribuição beta com o valor médio especificado no caso-base e o EP com base na mesma fonte de dados do caso-base.
Peso	
Gênero	
<b>Custo da medicação</b>	
Fosfato Vitamina D	Os custos desses medicamentos foram modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os EPs foram assumidos como sendo $\pm 25\%$ da média.
<b>Custo de monitoramento</b>	
burosumabe	Os custos de monitoramento foram modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os EPs foram assumidos como sendo $\pm 25\%$ da média.
fosfato e vitamina D	
<b>Custos associados ao apoio à mobilidade e controle da dor</b>	
Pediátrico - RSS alto	Os custos de mobilidade foram modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os EPs foram assumidos como sendo $\pm 25\%$ da média.
Pediátrico - RSS baixo	
Adulto - burosumabe	
Adulto - fosfato e vitamina D	
<b>Custo cirúrgico</b>	
Pediátrico - RSS alto	Os custos cirúrgicos foram modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os EPs foram assumidos como sendo $\pm 25\%$ da média.
Pediátrico - RSS baixo	
Adulto - burosumabe	
Adulto - fosfato e vitamina D	
<b>Número da fratura</b>	
Número médio de fraturas por paciente	O número da fratura foi modelado usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. O EP foi assumido como $\pm 10\%$ da média.
<b>Custo de fraturas</b>	
$\geq 18$ anos	Os custos de fratura foram modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os EPs foram assumidos como sendo $\pm 25\%$ da média.
<b>Taxa de mortalidade</b>	
Masculino	A taxa de mortalidade foi modelada usando a distribuição lognormal com o valor médio especificado no caso base. O EP foi
Fêmea	

	assumido como $\pm 10\%$ da média.
<b>Custo de cuidados terminais</b>	
Custo único	Os custos dos cuidados terminais foram modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. O EP foi assumido como sendo $\pm 25\%$ da média.

**Legenda:** EP = Erro-Padrão; RSS = *Rickets Severity Score* (escore de severidade do raquitismo); WOMAC = *Western Ontario and McMaster Universities*; XLH = hipofosfatemia ligada ao cromossomo X

### Análises de sensibilidade para pacientes adultos

A Análise de Sensibilidade Determinística (DSA) testou parâmetros e premissas relacionadas à eficácia, custos de medicamentos, custo de monitoramento, custo de apoio à mobilidade e tratamento da dor, custo cirúrgico (cirurgias ortopédicas corretivas), mortalidade por fratura, taxa de descontinuação, características do paciente e taxa de desconto. Os *inputs* dos escores de utilidade variaram de acordo com o IC95% quando disponíveis ou em  $\pm 10\%$ . As características dos pacientes variaram de acordo com o intervalo do estudo ou  $\pm 10\%$ . Os custos foram variados em  $\pm 25\%$ . A mortalidade relacionada à fratura variou em  $\pm 10\%$ . A taxa de desconto variou entre 0% e 6%. Além disso, horizontes temporais alternativos e taxas de desconto foram explorados no DSA.

Várias hipóteses do modelo também foram testadas. Os cenários de modelagem alternativos considerados foram resumidos na Tabela 54.

**Tabela 54: Parâmetros / cenários da Análise de Sensibilidade Determinística para adultos**

Parâmetros
<i>Características do paciente</i>
Idade inicial: variação observada no ensaio clínico CL303
Proporção de pacientes com fratura no início do modelo: $\pm 10\%$
<b>Taxa de descontinuação:</b> variação observada no ensaio clínico CL303
<i>Utilidades</i>
Utilidade geral para pacientes com XLH: IC95% (intervalo de confiança de 95%)
Incapacidade (desutilidade) associada às fraturas: $\pm 10\%$
Benefício QALY baseado em WOMAC para adultos usando burosumab: $\pm 10\%$
<i>Custos</i>
Custo do medicamento – fosfato: $\pm 25\%$
Custo do medicamento – vitamina D: $\pm 25\%$
Custo de Monitoramento em Adultos – burosumabe - Ciclo 1: $\pm 25\%$
Custo de Monitoramento em Adultos – burosumabe - Ciclo 2: $\pm 25\%$
Custo de Monitoramento em adultos – burosumabe - Ciclo 3+: $\pm 25\%$
Custo de Monitoramento em Adultos – fosfato e vitamina D - Ciclo 1: $\pm 25\%$
Custo de Monitoramento em Adultos – fosfato e vitamina D - Ciclo 2: $\pm 25\%$
Custo de Monitoramento em adultos – fosfato e vitamina D - Ciclo 3+: $\pm 25\%$
Custo de dor e mobilidade em adultos – burosumabe - Ciclo 1: $\pm 25\%$
Custo de dor e mobilidade em adultos – burosumabe - Ciclo 2+: $\pm 25\%$
Custo de dor e mobilidade em adultos – fosfato e vitamina D - Ciclo 1: $\pm 25\%$
Custo de dor e mobilidade em adultos – fosfato e vitamina D - Ciclo 2+: $\pm 25\%$
Custo Cirúrgico em Adultos – burosumabe: $\pm 25\%$
Custo Cirúrgico em Adulto – fosfato e vitamina D: $\pm 25\%$
<i>Fraturas</i>
Número médio de fraturas: $\pm 10\%$

Taxa de mortalidade relacionada às fraturas: $\pm 10\%$
<b>Taxa de desconto para custo e eficácia:</b> (0% - 6%)
<b>Cenários</b>
<i>Cenários alternativos de modelagem</i>
Não considere o aumento da mortalidade associada à fratura
Considere o benefício do tratamento na fratura após a descontinuação do tratamento aos 16 anos
Considere 100% dos pacientes adultos com fraturas no início do estudo
Não considere o benefício QALY com base no WOMAC
<i>Cenários alternativos de custos</i>
Custo do medicamento burosumabe: modelar separadamente o ajuste da dose
Custo do medicamento burosumabe: permite descontos em 10 anos
Custo de dor e mobilidade: não assumir diferenças entre burosumabe e fosfato e vitamina D
Custo Cirúrgico: não assumir diferenças entre burosumabe e fosfato e vitamina D
<i>Cenários alternativos de horizonte temporal</i>
Horizonte temporal: 20 anos
Horizonte temporal: 50 anos
Horizonte temporal: 70 anos

Deve ser observado que o cenário alternativo “Assumir descontinuação de tratamento aos 16 anos com manutenção da utilidade adquirida” foi gerado pelo NICE e parte do princípio de que os pacientes pediátricos têm mais benefícios do tratamento (com burosumabe ou fosfato e vitamina D) quando ainda se observa o crescimento ósseo, assumindo que os tratamentos devem ser descontinuados a partir dessa idade e, assim, os benefícios à saúde são estabilizados a partir deste momento (67,94). Durante a fase de customização do modelo para a realidade brasileira, não foi possível modificar o sistema em Excel para suprimir a exibição desse resultado, o qual não faz sentido quando se simula uma população adulta ( $\geq 18$  anos). Portanto, pede-se que esse resultado não seja considerado, caso venha a ser realizada uma análise de sensibilidade determinística para a população adulta.

Em relação à Análise de Sensibilidade Probabilística (PSA) para adultos, a metodologia empregada foi equivalente àquela usada para a população pediátrica, com métodos de simulação de Monte Carlo aplicados para fazer alocações aleatórias de *inputs* de parâmetros relevantes, descritas abaixo na Tabela 55.

Os resultados apresentados para pacientes adultos neste PTC (item 7.3.3.2) provém de uma simulação de Monte Carlo usando 5.000 iterações.

Cumprir mencionar que uma vez que se acione o botão “Run PSA” na pasta “PSA Results” da planilha de ACE, os resultados ficam automaticamente atualizados para a população pediátrica e adulta. Desta forma, não é necessário aguardar um novo tempo de processamento de 80 minutos para obter os resultados dessas populações.

*Tabela 55: Parâmetros da Análise de Sensibilidade Probabilística para o modelo adulto*

Parâmetros	Descrições
<b>Probabilidades de transição</b>	
Baseada em fraturas para burosumabe	Os <i>inputs</i> de probabilidades de transição (ou seja, probabilidade de novo evento de fratura e de fratura curada) são modelados usando

Baseada em fraturas para fosfato e vitamina D	distribuições beta com os valores médios especificados no caso-base e os EPs assumidos como $\pm 10\%$ da média.
<b>Taxa de descontinuação do tratamento</b>	
burosumabe	A taxa de descontinuação do burosumabe é modelada usando distribuições beta com o valor médio especificado no caso base e EPs derivados do tamanho da amostra.
<b>Utilidades</b>	
Utilidade geral para pacientes com XLH	Os escores de utilidade são modelados usando distribuições beta com os valores médios especificados no caso-base e EP com base na mesma fonte para os <i>inputs</i> do caso-base (utilidade geral na XLH) ou assumida como $\pm 10\%$ da média (desutilidade da fratura e utilidade baseada em WOMAC).
Benefício QALY baseado em WOMAC	
Desutilidade da fratura	
<b>Características do paciente</b>	
Idade	A idade e o peso são modelados usando distribuições normais com os valores médios e EPs especificados no caso-base. O gênero foi modelado usando uma distribuição beta com o valor médio e EP especificados no caso-base.
Peso	
Gênero	
<b>Custo da medicação</b>	
Fosfato Vitamina D	Os custos dos medicamentos são modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os EPs são assumidos como sendo $\pm 25\%$ da média.
<b>Custo de monitoramento</b>	
burosumabe	Os custos de monitoramento são modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso base. Os EPs são assumidos como sendo $\pm 25\%$ da média.
fosfato e vitamina D	
<b>Custos associados ao apoio à mobilidade e controle da dor</b>	
burosumabe	Os custos associados com o apoio à mobilidade e tratamento da dor são modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os EPs são assumidos como sendo $\pm 25\%$ da média.
fosfato e vitamina D	
<b>Custos cirúrgicos</b>	
Adulto - burosumabe	Os custos cirúrgicos são modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os EPs são assumidos como sendo $\pm 25\%$ da média.
Adulto - fosfato e vitamina D	
<b>Número de fraturas</b>	
Número médio de fraturas por paciente	O número de fraturas é modelado usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. O EP é assumido como $\pm 10\%$ da média.
<b>Custo de fraturas</b>	
Indivíduos adultos com XLH	Os custos de fratura são modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. Os EPs são assumidos como sendo $\pm 25\%$ da média.
<b>Taxa de mortalidade</b>	
Masculino	A taxa de mortalidade é modelada usando a distribuição lognormal com o valor médio especificado no caso-base. O EP é assumido como sendo $\pm 10\%$ da média.
Feminino	
<b>Custo de cuidados terminais</b>	
Custo único	Os custos dos cuidados terminais são modelados usando distribuições gama com os valores médios especificados no caso-base. O EP é assumido como sendo $\pm 25\%$ da média.

## Modelo de Análise de Impacto Orçamentário

O modelo de Análise de Impacto Orçamentário foi elaborado com o objetivo de produzir os resultados com a maior simplicidade possível.

Os dados sobre a população brasileira total foram obtidos da publicação “*Projeção da população por sexo e idades simples, em 1º de julho - 2010/2060*” do IBGE (87). Foram selecionados os dados populacionais relativos aos anos de 2021 até 2025 e isolados os grupos etários: pediátrico (1 até 17 anos) e adulto (18 até 60 anos).

Conforme foi comentado anteriormente, a exclusão dos indivíduos com XLH de idade igual ou superior a 60 anos é uma premissa adotada por este modelo. Pressupõe-se que, na atualidade, não há uma probabilidade significativa de que os indivíduos em tal faixa etária sejam incluídos em um programa de tratamento da XLH. Além destes, os pacientes com idade menor do que 1 ano também não foram incluídos, por recomendação da bula de Crysvida®.

A prevalência adotada de XLH para a população foi derivada da publicação da *Orphanet* (2), que é uma das mais respeitáveis fontes de dados acerca de doenças raras. Uma vez que esse site afirma que a prevalência mundial da XLH varia de 1 a 9 casos por milhão de habitantes, a ausência de dados a respeito da prevalência da XLH no Brasil levou a premissa de estabelecer um valor de 4,5 casos para cada milhão de brasileiros.

A modelagem elaborada para a estimativa populacional que será apresentada a seguir não considerou dados de incidência ou de mortalidade associados à XLH. Esta premissa foi adotada em virtude dos seguintes pressupostos: i. não há dados confiáveis a respeito da incidência da XLH, particularmente no Brasil; ii. sendo a XLH uma doença ultrarrara, a incidência não acrescentaria um número significativo de casos a cada ano; e iii. a XLH causa um efeito pouco significativo na redução da expectativa de vida dos pacientes, o que faz com que as taxas de mortalidade que já estão incidindo na projeção de população usada como base para a estimativa sejam suficientes para considerar as variações da população potencialmente afetada a cada ano.

Usando de tais dados e premissas, o número de indivíduos com XLH em potencial seria estimado conforme os valores apresentados na Tabela 56. Os anos 2021 a 2025 foram selecionados por pressupor que 2021 seria um ano no qual possivelmente se iniciaria a distribuição do tratamento com burosumabe (caso seja aprovado) e o período corresponde ao intervalo de 5 anos, conforme exigido pela CONITEC.

*Tabela 56: Estimativa da população brasileira com XLH entre 2021 e 2025*

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes pediátricos	221	220	220	219	218
Pacientes adultos	569	573	574	577	579

Entendendo-se os valores da Tabela 56 como o caso-base, foi elaborado um cenário alternativo que considera: i. a baixa conscientização a respeito da doença hipofosfatemia ligada ao cromossomo X; ii. as dificuldades de oferecer cobertura a esse tratamento em nível nacional; e iii. a possibilidade de que uma parcela significativa dos pacientes (especialmente os adultos) não vá buscar tratamento, por vários motivos. Este cenário alternativo (chamado Cenário 1) pressupõe que apenas 50% dos pacientes pediátricos e 30% dos pacientes adultos irão efetivamente receber tratamento com busoromabe. Nesse cenário alternativo, o número de pacientes a receber tratamento se apresentará de acordo com o

*Tabela 57: Número de pacientes no Cenário Alternativo 1: população com XLH ajustada pelo acesso*

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes pediátricos	111	110	110	110	109

Pacientes adultos	171	172	172	173	174
-------------------	-----	-----	-----	-----	-----

Os custos de tratamento com burosumabe e com fosfato e vitamina D foram obtidos diretamente da planilha de Análise de Custo-Efetividade, pois esses dados já estimam os gastos com medicamentos, complicações da doença e tratamentos complementares. A forma adotada para calcular tais custos foi coletar as informações sobre os valores totais de custos e tempo estimado de vida, para pacientes pediátricos e adultos, com valores não descontados, e calcular o valor médio com base nesses parâmetros. A Tabela 58 apresenta os custos médios anuais de tratamento com a aplicação deste racional.

*Tabela 58: Custo médio anual de tratamento para cada simulação*

População	Burosumabe	Fosfato e vitamina D
<b>Simulação em Pediatria</b>		
Custo total	R\$ 14.774.458,12	R\$ 1.401.464,43
Tempo de vida total	67,7 anos	67,7 anos
Custo médio anual	R\$ 218.164,05	R\$ 38.519,48
<b>Simulação com adultos</b>		
Custo total	R\$ 7.038.083,90	R\$ 931.224,84
Tempo de vida total	36,4 anos	36,4 anos
Custo médio anual	R\$ 103.926,45	R\$ 25.594,87

Usando os dados obtidos dessa forma, o impacto orçamentário em 5 anos se mostra conforme apresentado na Tabela 59, para o Cenário-Base (população total e 100% de substituição do tratamento atual por burosumabe) e o Cenário 1 (população ajustada e 100% de substituição do tratamento atual por burosumabe).

*Tabela 59: Impacto orçamentário sob o Cenário Alternativo 1*

	2021	2022	2023	2024	2025	Total 5 anos
<b>Cenário-base</b>	84.272.116	84.405.798	84.484.130	84.539.480	84.516.498	422.218.022
<b>Cenário 1</b>	33.221.925	33.226.101	33.249.600	33.230.276	33.187.453	166.115.354

**Obs.:** valores em R\$, sem casas decimais

Um último cenário é apresentado a seguir, denominado Cenário 2. Este cenário é construído tendo como base o Cenário 1, mas adicionando uma penetração gradual do burosumabe no mercado, iniciando com 20% de *market share* e evoluindo ao longo dos 5 anos de análise para alcançar 100% de substituição no 5º ano.

*Tabela 60: Impacto orçamentário sob o Cenário Alternativo 2*

	2021	2022	2023	2024	2025	Total 5 anos
<b>Cenário-base</b>	84.272.116	84.405.798	84.484.130	84.539.480	84.516.498	422.218.022
<b>Cenário 1</b>	33.221.925	33.226.101	33.249.600	33.230.276	33.187.453	166.115.354
<b>Market share</b>	20%	40%	50%	75%	100%	

Cenário 2	6.644.385	13.290.440	16.624.800	24.922.707	33.187.453	94.669.785
-----------	-----------	------------	------------	------------	------------	------------

**Obs.:** valores em R\$, sem casas decimais

### E. Limitações dos modelos farmacoeconômicos apresentados

Como ocorre com toda análise farmacoeconômica, este modelo tem limitações, cujas principais serão apresentadas a seguir:

1. A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X é, conforme foi amplamente comentado ao longo deste PTC, uma doença ultrarrara, para a qual os padrões de tratamento não estão solidamente estabelecidos no Brasil e nem no mundo.
2. Em função do mencionado no item anterior, algumas premissas são fundamentadas em protocolos de tratamento internacionais e nos únicos protocolos nacionais – a saber, o PCDT *Raquitismo e Osteomalácia* do Ministério da Saúde (39) e a publicação *“Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X”* do ano 2004, disponível no Projeto Diretrizes da AMB, de autoria de Cabral de Menezes Filho & Correa pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (13). Sem uma base de dados que permitisse a validação desses protocolos (nacionais e internacionais), os mesmos foram utilizados da forma como foram obtidos, em alguns casos contando com a opinião de especialistas para referendar as decisões. Não se pode afirmar com certeza que, por exemplo, os medicamentos usados no tratamento atual da XLH estejam sendo disponibilizados aos pacientes e utilizados de acordo com tais protocolos.
3. Inexistiam dados no DATASUS relacionados especificamente aos pacientes com XLH no Brasil. Desta forma, buscou-se customizar os *inputs* do modelo com os procedimentos e valores mais assemelhados com aqueles que são mencionados na literatura e no modelo de Análise de Custo-Efetividade sobre a doença.
4. O modelo não incluiu alguns dados que podem ser importantes para a avaliação de custos e desfechos, tais como as adversidades enfrentadas pelos usuários do tratamento oral com fosfato (nefrocalcinose e hiperparatireoidismo, por exemplo).