

**NOTA TÉCNICA 4589/5355****IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

**CÂMARA/VARA:** 2ª vara cível, crime e JIJ

**COMARCA:** Salinas

**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**IDADE:** 04 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** VOSORITIDA

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** acondroplastia

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Q77

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG- 44763

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0004589/5355

**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Parecer técnico quanto ao medicamento VOSORITIDA ( VOXZOGO)

Acondroplasia tendo alterações fenotípicas características e confirmação laboratorial por meio de mutação em heterozigose do gene FGFR3.

A acondroplasia é a forma mais comum de Displasia Esquelética (Nanismo) tendo prevalência de 1 a cada 25000 nascimentos. É causada por mutação autossômica dominante do gene do receptor de fator de crescimento de fibroblasto 3 (FGFR3). Há uma função anômala do receptor codificado pelo gene com isso ocorre a formação de ossos mais curtos e de formato anômalo. Assim, trata-se de um distúrbio genético em que a ossificação endocondral é inibida resultando em baixa estatura desproporcional e complicações médicas clinicamente significativas.

Os indivíduos afetados apresentam baixa estatura com prejuízo da funcionalidade, membros curtos com rizomelia, braquidactilia, mão em forma de “tridente”, limitação da extensão do cotovelo, genu varo, hiperlordose lombar com dores crônicas, macrocefalia com bossa frontal, perda auditiva condutiva e hipoplasia da porção média da face. Sinais e sintomas neurológicos podem estar presentes e são compostos de hidrocefalia, atraso do desenvolvimento de habilidades motoras, hipotonia e sintomas de compressão do tronco encefálico.

A hipertrofia tonsilar relativa pode resultar em apneia obstrutiva do sono e em insuficiência respiratória. A estenose do forame magno e a compressão cervicomedular podem resultar em apneia central, levando a um risco aumentado de morte súbita na infância.

A qualidade de vida e o prognóstico têm melhores resultados quando ofertadas condições adequadas de atendimento multidisciplinar a essas crianças.


Antes não havia tratamento específico para paciente com diagnóstico de Acondroplasia. Entretanto, em agosto de 2021, o European Medicines Agency (EMA) aprovou o Vosoritide (Voxzogo), em novembro de 2021 foi aprovado pelo Food and Drug Administration e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Em estudos, o Voxzogo®, mostrou-se seguro para pacientes maiores de dois anos tendo melhora do crescimento proporcionalmente tanto em coluna vertebral quanto em membros inferiores. Não se observou diferença da densidade mineral óssea após tratamento com Voxzogo® se comparado ao placebo.

Durante o tratamento com Voxzogo®, o aumento médio da idade óssea foi comparado ao aumento médio da idade cronológica demonstrando que não há aceleração da maturação óssea.

Em estudo sobre Voxzogo® de longo prazo, o ganho de altura após 5 anos de tratamento foi comparado com controle histórico de idade e sexo correspondente. A análise comparativa transversal de 5 anos ajustadas às diferenças de altura de início de tratamento demonstrou que existia média na diferença de altura estatisticamente significativa (IC de 95%) a favor de Voxzogo® comparativamente a pacientes com acondroplasia não tratados.

Por meio do mecanismo de ação e do efeito favorável e durável observado sobre o crescimento até o momento, prevê-se que o tratamento com Voxzogo® possa oferecer diversos outros benefícios na acondroplasia, incluindo desde melhora na proporcionalidade



Dr. Vinícius Barros Pinheiro  
Endocrinologia Pediátrica/RCE  
CRM nº 61514  
CONTRATADO Nº 9991301

Número do documento: 23071916570000700009865149700

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Voxzogo (vosoritida) é um produto biológico que foi registrado como um produto novo, cumprindo com o disposto na RDC nº 55/2010 para o registro de produtos biológicos novos por se tratar de uma necessidade médica não atendida atualmente, este produto foi priorizado de acordo com os critérios da RDC nº 204/2017. A acondroplasia é uma displasia óssea resultante de uma mutação genética, causada por uma mutação de ganho de função no receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3), que provoca alteração no desenvolvimento da cartilagem das placas de crescimento, resultando no crescimento anormal do corpo, e caracterizada por membros curtos, tronco normal, macrocefalia, hipoplasia facial com ponte nasal deprimida. O FGFR3 ativado inibe a proliferação e diferenciação de condrócitos e perturba a síntese da matriz. Vosoritida inibe a sinalização a jusante (downstream) de FGFR3 ao nível de Raf-1 na placa de crescimento por meio da indução da geração de monofosfato de guanosina 3', 5'- guanosina (cGMP) cíclico e induz a proliferação e diferenciação de condrócitos

**Sobre acondroplasia:** A acondroplasia (ACH) é o tipo mais comum de displasia esquelética primária em seres humanos, ou seja, é uma condição de etiologia genética que afeta o desenvolvimento ósseo. É também conhecida como nanismo e é uma doença rara, cuja prevalência é de 1 a 9 casos por 100.000 pessoas. A doença é herdada de forma autossômica dominante, com 100% de penetrância, o que significa que todo paciente com o gene FGFR3 mutado é igualmente afetado. Aproximadamente 80% dos casos são resultado de uma mutação espontânea. Quando ambos os pais têm acondroplasia, o risco de seus filhos terem acondroplasia homocigótica (uma condição letal) é de 25% e de serem heterocigotos para a acondroplasia é de 50%. A ACH é resultante de uma mutação no gene

que codifica uma porção do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3) e provoca um ganho de função nesse gene, com ativação do FGFR3 e suas vias de sinalização a jusante. Em 98% dos casos – e tal como ocorreu com a requerente – a variante patogênica no gene FGFR3 é 1138G>A, que resulta em uma substituição de glicina para arginina no aminoácido 380 (p.Gly380Arg), que ativa de maneira permanente o receptor FGFR3. Os pacientes com acondroplasia apresentam baixa estatura desproporcional, com encurtamento de ossos longos que afeta principalmente a porção proximal das extremidades superiores e inferiores (encurtamento rizomélico), causando também macrocefalia, braquidactilia (encurtamento dos dedos das mãos e dos pés), espaço maior entre os dedos anular e médio (conhecido como "mão tridente"), múltiplas deformidades ósseas, como cifoescoliose e lordose lombar acentuada e genu varo (pernas arqueadas), entre outros achados. Essas características físicas fenotípicas são compatíveis com aquelas descritas no caso em tela. Os pacientes podem ter atraso no desenvolvimento motor desde o início, mas a cognição é normal. As complicações associadas à acondroplasia incluem otite média recorrente, distúrbios respiratórios do sono, arqueamento das pernas, estreitamento da coluna lombar e compressão medular cervical. No longo prazo, pessoas com acondroplasia têm predisposição para a obesidade (com risco de doenças cardiovasculares, sobrecarga articular ou apneia), costumam apresentar quadros de dor crônica. Além disso, as características físicas evoluem e se tornam mais pronunciadas com o tempo. Nota-se que o diagnóstico de acondroplasia após o nascimento é feito pela combinação de características clínicas e achados radiográficos e é confirmado por testes moleculares, com a investigação de variantes no gene FGFR3.

Tratamento geral:

A abordagem do paciente com ACH é holística e busca contemplar os seguintes aspectos:

- Melhorar a qualidade de vida, maximizar a capacidade funcional e promover a autonomia e inclusão social dos indivíduos afetados;
- Manter o monitoramento, prevenção e tratamento de complicações;
- Acompanhar os efeitos da acondroplasia na saúde mental e no bem-estar do indivíduo.

Dessa forma, o manejo abrange cuidados com os problemas médicos, com aspectos funcionais (como limitação de atividades diárias, autocuidado e acesso ao meio ambiente) e com questões psicossociais (relacionadas, por exemplo, à autoestima e à discriminação devido à aparência física). Entre as complicações médicas, podem ocorrer estenose do forame magno com compressão da medula, estenose espinhal, apneia do sono, risco aumentado de morte súbita e complicações perioperatórias. A fisioterapia é indicada na infância, quando ocorrem atrasos no desenvolvimento nos marcos motores do desenvolvimento. Adaptações para as atividades da vida diária são necessárias, pois o encurtamento dos membros pode interferir nas tarefas de autocuidado. O arqueamento das pernas devido à frouxidão das articulações requer monitoramento frequente e, se necessário, intervenção cirúrgica. Nota-se que as opções terapêuticas clássicas são focadas no acompanhamento ou incluem modalidades cirúrgicas, com resultados variáveis. O prognóstico geral para pacientes com acondroplasia é razoável, dentro das condições impostas pela patologia, a menos que sejam afetados com compressão espinhal da junção medular cervical, que é a causa mais significativa de morbidade e mortalidade na acondroplasia



Sobre as terapias de medicamentos experimentais:

Atualmente, tem-se pesquisado sobre diversas possibilidades terapêuticas para a acondroplasia, abordando seus mecanismos patogênicos subjacentes. O principal desafio é desenvolver um tratamento que provavelmente será administrado por períodos prolongados e capaz de oferecer benefícios sem danos potenciais a pacientes pediátricos em fase de crescimento, baseando-se na história natural antecipada, dados pré-clínicos e ensaios clínicos. Medicamentos que têm como alvo o receptor FGFR3 estão sendo desenvolvidas para bloquear sua ativação, inibir sua via de sinalização intracelular ou acelerar sua degradação. O FGFR3 solúvel está sendo avaliado com sucesso em estudos pré-clínicos em camundongos. O vofatamabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao domínio externo do FGFR3. Algumas medicações, como a vosoritida, se baseiam na ação do peptídeo natriurético do tipo C (CNP – do inglês: C-type natriuretic peptide), um hormônio natural que regula o crescimento linear dos ossos.

A Vosoritida:

A Vosoritida é um CNP recombinante que tem uma meia-vida mais longa que o CNP natural. Ele inibe uma via a jusante do FGFR3 e estimula a ossificação endocondral, um processo que é inibido em pacientes com acondroplasia. Essa substância está disponível nas apresentações de 0,4 mg, 0,56 mg e 1,2 mg de pó liofilizado para solução injetável e é administrado por via subcutânea uma vez por dia. Foi aprovado por estas agências internacionais: - FDA (U.S. Food and Drug Administration) nos Estados Unidos: para aumentar o crescimento linear em pacientes pediátricos com acondroplasia com  $\geq 5$  anos de idade com epífises abertas; - European Medicines Agency (EMA): para o tratamento da acondroplasia em crianças

a partir dos dois anos de idade até o fechamento das placas de crescimento; - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) no Japão: para o tratamento de crianças de todas as idades que ainda não tiveram o fechamento das placas de crescimento. Em 2020, foi publicado na Lancet um estudo multicêntrico, randomizado, duplocego, de fase 3, controlado por placebo, que comparou a administração subcutânea de vosoritida uma vez ao dia com placebo em crianças com acondroplasia. O estudo foi feito em hospitais em 24 locais em sete países (Austrália, Alemanha, Japão, Espanha, Turquia, Estados Unidos e Reino Unido). Os doentes elegíveis tinham um diagnóstico clínico de acondroplasia, participaram durante 6 meses de um estudo de crescimento inicial e tinham idades compreendidas entre 5 e 18 anos no momento da inscrição. Os participantes receberam vosoritida 15,0 µg/kg ou placebo durante o período de tratamento de 52 semanas, administrado por injeções subcutâneas diárias em suas casas por cuidadores treinados. O desfecho primário foi a alteração da linha de base na velocidade de crescimento média anualizada em 52 semanas em pacientes tratados em comparação com controles. Dos 124 pacientes selecionados para elegibilidade, 121 pacientes foram aleatoriamente designados e 119 pacientes completaram o estudo de 52 semanas. **Os pacientes tratados com vosoritida tiveram um maior aumento na velocidade média de crescimento anual até 52 semanas em comparação com o grupo placebo.** O ganho no grupo que usou a Vosoritida foi de 1,71 cm/ano, em comparação com um ganho de 0,13 cm/ano em pacientes recebendo placebo (diferença média de 1,57 cm/ano; IC 95% 1,22-1,93). A maioria dos eventos adversos foi leve e nenhuma reação alérgica grave foi observada. O tratamento com vosoritida não resultou em maturação óssea anormal ou problemas com a proporcionalidade das partes superiores e inferiores do corpo dos pacientes. **Porém, por ser uma publicação recente, não se sabe se a altura final do adulto será aumentada ou quais podem ser os danos da terapia no longo prazo. Ressalta-se que**

**este estudo foi financiado pela BioMarin Pharmaceutica, responsável pela fabricação do Voxzogo. Um estudo de extensão de fase 3 foi conduzido com todas as crianças que finalizaram o estudo anterior (n = 119: 58 crianças tratadas e 61 não tratadas) para documentar a eficácia e a segurança do tratamento contínuo e diário com vosoritida. As crianças foram recrutadas para continuar o tratamento em um estudo de extensão aberto, onde todos os participantes receberam vosoritida na dose de 15,0 µg/kg/dia. Em crianças randomizadas para vosoritida, a velocidade de crescimento anualizada aumentou de 4,26 cm/ano no início do estudo para 5,39 cm/ano em 52 semanas e 5,52 cm/ano na semana 104. Em crianças que passaram de placebo para vosoritida no estudo de extensão, a velocidade de crescimento anualizada aumentou de 3,81 cm/ano na semana 52 para 5,43 cm/ano na semana 104. Nenhum novo efeito adverso com o uso de vosoritida foi detectado. Dessa forma, concluiu-se que o tratamento com vosoritida tem efeitos de promoção de crescimento seguros e persistentes em crianças com acondroplasia tratadas diariamente por dois anos. Contudo, estudos de longo prazo são necessários para determinar se a vosoritida afeta a velocidade de crescimento puberal, a proporcionalidade do segmento corporal, a altura final do adulto ou as complicações associadas à acondroplasia.**

**BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:** Aumento do crescimento linear, da velocidade de crescimento puberal, melhora da proporcionalidade do segmento corporal e aumento da altura final do adulto em pacientes com acondroplasia. Redução do risco de complicações associadas à acondroplasia.

**RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:** O medicamento não foi avaliado pela CONITEC.

**RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS:**



O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) adiou a avaliação da vosoritida para o tratamento da acondroplasia em crianças e jovens com menos de 18 anos para 2023. As agências Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ainda não avaliaram a vosoritida para acondroplasia.

#### **IV – CONCLUSÕES**

- ✓ Na acondroplasia, a mutação no gene FGFR3 ativa de maneira permanente o receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3), que é responsável por inibir a formação de tecido cartilaginoso.
- ✓ A vosoritida, por sua vez, inibe uma via de sinalização a jusante do FGFR3 e estimula a ossificação endocondral
- ✓ Em 2020, foi publicado na Lancet um estudo multicêntrico, randomizado, duplocego, de fase 3, controlado por placebo, que comparou a administração subcutânea de vosoritida
- ✓ Concluiu-se, no referido estudo, que o tratamento com vosoritida tem efeitos de promoção de crescimento seguros e persistentes em crianças com acondroplasia tratadas diariamente por dois anos.
- ✓ O referido estudo foi financiado pelo laboratório BioMarin **Pharmaceutica, responsável pela fabricação**
- ✓ Estudos de longo prazo são necessários para determinar se a vosoritida afeta a velocidade de crescimento puberal, a proporcionalidade do segmento corporal, a altura final do adulto ou as complicações

- ✓ O propósito do tratamento com a vosoritida é abordar o mecanismo patogénico da doença, que provoca as alterações no desenvolvimento ósseo.
- ✓ As agências internacionais e o CONITEC não avaliaram a vasoritida para tratamento da acondroplasia
- ✓ O medicamento não foi avaliado quanto custo x efetividade a previsão de de custo anual de 2.330.000 ,00
- ✓ Não existem dados de literatura suficientes para recomendar o uso da medicação
- ✓ O benéfico esperado com uso da medicação " Aumento do crescimento linear, da velocidade de crescimento puberal, melhora da proporcionalidade do segmento corporal e aumento da altura final do adulto em pacientes com acondroplasia "não foi comprovado até o momento

#### **V – REFERÊNCIAS:**

- ✓ NATJUS DF - TJDFT

#### **VI – DATA: 16/07/2024**

NATJUS TJMG