Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos

OFÍCIO Nº 469/2026/ASPAR/MS

Brasília, 08 de junho de 2026.

A Sua Excelência o Senhor

Deputado Federal Carlos Veras

Primeiro-Secretário da Câmara dos Deputados

Referência: Requerimento de Informação nº 950/2026

Assunto: Informações *detalhadas acerca do processo de avaliação da tecnologia vosoritida para tratamento da acondroplasia no âmbito do SUS, bem como sobre os impactos assistenciais, orçamentários e jurídicos decorrentes da atual situação regulatória.*

Senhor Primeiro-Secretário,

1. Cumprimentando-o cordialmente, em atenção ao Ofício nº 212/2026, proveniente da Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados, referente a o **Requerimento de Informação nº 950/2026,** de autoria d o **Deputado Federal Lucas Redecker (PSD/RS)**, por meio do qual são requisitadas informações *detalhadas acerca do processo de avaliação da tecnologia vosoritida para tratamento da acondroplasia no âmbito do SUS, bem como sobre os impactos assistenciais, orçamentários e jurídicos decorrentes da atual situação regulatória*, sirvo-me do presente para encaminhar as informações prestadas pelas áreas técnicas da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, por meio de Nota Técnica nº 236 (0055522364), validado pelo Secretário através de Despacho (0055794147), pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, por meio de Nota Técnica 62 (0055580062), validado pelo Secretário através de Despacho (0055747305) e, pela Secretaria-Executiva, por meio de Despacho (0055763452), validado pela Secretária.

2. Desse modo, no âmbito do Ministério da Saúde, essas foram as informações exaradas pelo corpo técnico sobre o assunto.

3. Sem mais para o momento, este Ministério permanece à disposição para eventuais esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

ALEXANDRE ROCHA SANTOS PADILHA

Ministro de Estado da Saúde

Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Rocha Santos Padilha**, **Ministro de Estado da Saúde**, em 08/06/2026, às 19:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0055853415** e o código CRC **68C3035E**.

Referência: Processo nº 25000.067298/2026-14 SEI nº 0055853415

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

NOTA TÉCNICA Nº 236/2026-DGITS/SCTIE/MS

ASSUNTO: Requerimento de Informação n.º 950/2026. Incorporação. Vosoritida. Acondroplasia.

INTERESSADO: Gabinete do Deputado Federal Lucas Redecker – Câmara dos Deputados.

NUP: 25000.067298/2026-14.

I. OBJETIVO

Esta Nota Técnica tem por objetivo apresentar informações acerca do processo de incorporação da vosoritida ao Sistema Único de Saúde - SUS.

II. DOS FATOS

Trata-se do Requerimento de Informação da Câmara - RIC n.º 950/2026 (0055169926), que requisitou:

> 1. O Ministério da Saúde possui diagnóstico atualizado do número total de pessoas com acondroplasia acompanhadas pelo SUS e da estimativa de pacientes potencialmente elegíveis a terapias farmacológicas específicas?
> 2. Há estudo oficial que dimensione o custo global atualmente suportado pelo SUS com o manejo clínico da acondroplasia, incluídas despesas com cirurgias corretivas, hospitalizações, atendimentos especializados, reabilitação e uso recorrente de medicamentos para controle de sintomas?
> 3. Caso exista esse levantamento, como esses custos históricos foram considerados no processo de análise da vosoritida conduzido pela CONITEC?
> 4. A avaliação realizada examinou exclusivamente o preço da tecnologia ou considerou cenários alternativos, como acordos de compartilhamento de risco, incorporação condicionada ou critérios restritivos de elegibilidade?
> 5. Quais elementos pesaram de forma determinante para a conclusão preliminar apresentada pela CONITEC?
> 6. O Ministério considera que a ausência de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico para acondroplasia interfere no processo de avaliação e na padronização do cuidado oferecido atualmente?
> 7. Qual é o número atual de ações judiciais que resultaram no fornecimento da vosoritida e qual o valor global empenhado para atendimento dessas decisões até o momento?
> 8. Existe avaliação interna sobre o risco de ampliação da judicialização em caso de manutenção da não incorporação?
> 9. Na eventualidade de interrupção do fornecimento por decisão judicial superveniente, quais medidas de transição clínica estão previstas para resguardar a segurança dos pacientes em uso contínuo da medicação?
> 10. Há planejamento para elaboração de linha de cuidado nacional para acondroplasia, independentemente do desfecho da análise de incorporação da tecnologia?

De acordo com o art. 13 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS n.º 1, de 28 de setembro de 2017[1], o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SCTIE/MS é responsável pela Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. Essa é órgão colegiado de caráter permanente, integrante da estrutura regimental do Ministério da Saúde, tem por objetivo assessorar a Pasta nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Os questionamentos “6” a “10” fogem ao escopo de competências desse Departamento.

III. DA ANÁLISE

Os esclarecimentos aos questionamentos de cuja competência seja desse Departamento serão apresentados e respondidos item a item.

1. O Ministério da Saúde possui diagnóstico atualizado do número total de pessoas com acondroplasia acompanhadas pelo SUS e da estimativa de pacientes potencialmente elegíveis a terapias farmacológicas específicas?

Como se verifica no extrato de tela abaixo, a demanda da BioMarin considerou pacientes a partir de 6 meses e a da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES/MS, a partir de 2 anos. Estima-se que a população de pacientes com acondroplasia maiores de 6 meses seja de 1.648 pacientes. Já para os pacientes maiores de 2 anos, estima-se que sejam 1.532.

Origem	Data da solicitação	Tipo de Tecnologia	Motivo da solicitação	Tema da Saúde	Nome da tecnologia	Indicação	
Interna	22/09/2025	Medicamento	Incorporação	Genética	Vosoritida	Tratamento de acondroplasia (ACH) em pacientes a partir de 2 anos de idade e cujas epífises não estão fechadas	Em a cons
Externa	19/09/2025	Medicamento	Incorporação	Genética	Vosoritida	Tratamento de pacientes com acondroplasia a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas.	Em a cons

Fonte: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas

2. Há estudo oficial que dimensione o custo global atualmente suportado pelo SUS com o manejo clínico da acondroplasia, incluídas despesas com cirurgias corretivas, hospitalizações, atendimentos especializados, reabilitação e uso recorrente de medicamentos para controle de sintomas?

3. Caso exista esse levantamento, como esses custos históricos foram considerados no processo de análise da vosoritida conduzido pela CONITEC?

Os questionamentos "2" e "3" requerem informações semelhantes e complementares. A resposta consigna ambos e foi extraída do Relatório de Recomendação Preliminar (0055507432)[2], presente no sítio eletrônico da Conitec.

> [...] a literatura analisada não avaliou e nem evidenciou alterações em termos de complicações advindas da doença ou na sobrevida dos indivíduos que usaram a tecnologia avaliada. Os desfechos de toda a literatura disponível sobre a vosoritida englobam: velocidade de crescimento anual (VCA) em cm/ano, escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, segurança e qualidade de vida mensurada pelo Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY).
>
> Extrapolações com base apenas em dados de diferenças de altura ou da proporcionalidade de membros para a possibilidade da ocorrência de complicações clínicas ou da necessidade de intervenções cirúrgicas não foram consideradas adequadas pelo NATS. Sendo assim, os desfechos para as análises econômicas finais do modelo de Markov foram crescimento linear em cm (para análise de custo-efetividade) e qualidade de vida mensurada pelo QoLISSY (para análise de custo-utilidade).
>
> [...]
>
> [...] o tratamento da acondroplasia é multidisciplinar envolvendo avaliações periódicas com diferentes especialistas, realização de exames, uso de medicamentos sintomáticos, reabilitação e procedimentos cirúrgicos. Porém, não há uma estimativa na literatura sobre os custos associados a estes pacientes no Brasil. Para estimar os custos médios dos 'cuidados de saúde sintomáticos e de suporte' da acondroplasia no Brasil, utilizou-se dados do estudo de Llerena et al, de 2024, sobre pacientes da América Latina com acondroplasia[39], o qual relata além de aspectos de qualidade de vida, dados de complicações clínicas e cirúrgicas e uso de recursos de saúde como consultas e exames. Três países (Argentina, Brasil e Colômbia) tiveram 172 pacientes avaliados no total, sendo 54,6% destes do Brasil. O artigo mencionado não apresentou dados sobre terapias de reabilitação como fisioterapia e fonoaudiologia, também não indicou os medicamentos mais utilizados nesta população, a despeito de mencionar a frequência de dor nesta população, por esta razão estes aspectos não foram incluídos na contabilização dos custos dos 'cuidados de saúde sintomáticos e de suporte'. Além dos dados de Llerena et al, de 2024, com base na diretriz da Sociedade Brasileira de Pediatria[37] incluiu-se, parte da avaliação recomendada para estas crianças e o custo desta (especificamente a realização anual de audiometria tonal que é o único exame não clínico recomendado anualmente durante a infância e adolescência destes pacientes na referida diretriz e ainda a avaliação de um profissional da genética).
>
> Os custos dos exames, procedimentos e consultas foram aqueles valores indicados na SIGTAP.[40] Sendo assim, o custo médio dos denominados "Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos", (ou cuidados usuais) dos pacientes com acondroplasia foi composto essencialmente por avaliações de especialistas e as cirurgias mais frequentemente realizadas nesta população. A tabela 1, a seguir, traz os custos principais utilizados na análise, adicionalmente todos os custos e o racional para o uso dos mesmos estão dispostos de forma detalhada no Apêndice 5.
>
> **Tabela 1.** Custos principais utilizados no modelo de avaliação econômica.

Custo Procedimentos		
Procedimentos	**Valor**	**Fonte**
04.04.01.001-6 – ADENOIDECTOMIA	R$ 1.079,10	SIGTAP
04.04.01.002-4 – AMIGDALECTOMIA	R$ 1.073,00	SIGTAP
04.04.01.003-2 - AMIGDALECTOMIA COM ADENOIDECTOMIA	R$1.183,81	SIGTAP
04.04.01.025-3 - PARACENTESE DO TIMPANO	R$ 14,66	SIGTAP
04.04.01.023-7- MICROCIRURGIA OTOLOGICA	R$ 376,75	SIGTAP
04.08.03.073-9 - TRATAMENTO CIRÚRGICO DE DEFORMIDADE DA COLUNA VIA POSTERIOR OITO NIVEIS	R$2.970,15	SIGTAP
04.08.06.003-4 - ALONGAMENTO E/OU TRANSPORTE ÓSSEO DE OSSOS LONGOS (EXCETO DA MÃO E DO PÉ)	R$809,74	SIGTAP
04.08.03.036-4 - DESCOMPRESSÃO OSSEA NA JUNÇÃO CRANIO-CERVICAL VIA POSTERIOR	R$ 1.265,63	SIGTAP
04.08.05.006-3 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DO JOELHO	R$5.622,68	SIGTAP
04.08.06.071-9 – VIDEOARTROSCOPIA	R$ 500,00	SIGTAP
02.11.07.004-1 - AUDIOMETRIA TONAL LIMIAR (VIA AEREA / OSSEA)	R$ 21,	SIGTAP
03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	R$10,00	SIGTAP
03.01.01.019-6 - AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 1-ANOMALIAS CONGÊNITAS OU DE MANIFESTAÇÃO TARDIA	R$800,00	SIGTAP
Custo médio anual dos custos médios dos 'cuidados de saúde sintomáticos e de suporte'		
	(DETALHES, ver apêndice 5)	

Custo Vosoritida			
Faixa etária (anos)	**Peso médio**	**Custo diário (R$)**	**Custo anual (R$)**
2-3	10,6	2.484,71	**R$ 906.919,15**
3-4	13	2.484,71	**R$ 906.919,15**
4-5	14,5	2.484,71	**R$ 906.919,15**
5-6	15,9	2.484,71	**R$ 906.919,15**
6-7	17,4	2.484,71	**R$ 906.919,15**
7-8	19,4	2.484,71	**R$ 906.919,15**
8-9	21,5	2.484,71	**R$ 906.919,15**
9-10	23,5	2.484,71	**R$ 906.919,15**
10-11	26	2.484,71	**R$ 906.919,15**
11-12	28,3	2.484,71	**R$ 906.919,15**
12-13	32	2.484,71	**R$ 906.919,15**
13-14	35,5	2.484,71	**R$ 906.919,15**
14-15	39	2.484,71	**R$ 906.919,15**
15-16	42	2.484,71	**R$ 906.919,15**
16-17	44,5	2.484,71	**R$ 906.919,15**
17-18	47	2.484,71	**R$ 906.919,15**
Custo total do vosoritida dos 2 aos 18 anos		**R$ 14.510.706,40**	
Custo anual do vosoritida dos 2 aos 18 anos		**R$ 906.919,15**	

*Neumeyer L, Merker A, Hagenäs L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. Am J Med Genet A. 2021 Feb;185(2):401-412. doi: 10.1002/ajmg.a.61974. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33220165; PMCID: PMC7839678. **Cálculos com base na posologia: 15mcg/kg peso. Detalhes do cálculo no Apêndice 6.

Fonte: elaboração própria

Relatório Preliminar

[...]

As complicações relacionadas à acondroplasia identificadas em um estudo europeu são tratadas como eventos agudos que podem ocorrer em qualquer ciclo anual, cada um gerando um custo imediato e uma perda de utilidade aplicada apenas no ciclo em que ocorre. A probabilidade de complicações diminui no braço vosoritida porque o modelo assume que o risco de cada evento é proporcional ao escore Z de altura. Foram aplicadas desutilidades de complicações por faixa de escore Z de altura, com base em valores previamente publicados. No entanto, em seu modelo, o NATS considerou que extrapolações com base apenas em dados de diferenças de altura para a possibilidade da ocorrência de complicações não são adequadas.

A tabela 4 apresenta o resultado da avaliação de custo efetividade da demanda externa. Quando incluída a desutilidade dos cuidadores, o RCEI reduziu para R$ 846.638/QALY. Na análise de sensibilidade determinística as variáveis que mais impactaram o modelo na comparação entre vosoritida e cuidado padrão foram os custos de aquisição de vosoritida por ano, a taxa de desconto nos QALYs, a proporção de pacientes do sexo masculino, a diferença média na VCA e a taxa de desconto nos custos. Na análise probabilística, a RCEI média das 1.000 iterações foi R$ 1.615.708/QALY.

Tabela 4. Resultado da avaliação de custo-efetividade da demanda externa.

Estratégia	Custo Incremental	QALY	QALY incremental	RCEI (utilidade)
Cuidados sintomáticos e de suporte	-	12,4	-	-
Vosoritida + Cuidados sintomáticos e de suporte	R$ 7.017,615	18,7	6,3	R$ 1.062.627,18/QALY

Fonte: elaboração própria. QALY: ano de vida ajustado por qualidade.

4. A avaliação realizada examinou exclusivamente o preço da tecnologia ou considerou cenários alternativos, como acordos de compartilhamento de risco, incorporação condicionada ou critérios restritivos de elegibilidade?

Os normativos que regem a Conitec são a Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990[3], o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011[4], e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017[1], e em suas avaliações são considerados critérios como eficácia, acurácia, efetividade, segurança e custo-efetividade.

Na avaliação inicial, conforme consta no Relatório de Recomendação Preliminar (0055507432)[2], o preço da tecnologia considerado foi o de R$ 2.484,71 proposto pelo fabricante.

Quadro 2. Custo unitário do medicamento vosoritida.

Medicamento	Apresentação	Custo (por frasco) (PMVG 18%)[a]	Custo (por frasco) praticado em compras públicas[b]	Custo (por frasco) proposto pelo fabricante (demandante externo)
Vosoritida PO LIOF SOL INJ SC	0,4 mg	R$ 4.216,48	R$ 2.956,30	R$ 2.484,71
	0,56 mg			
	1,2 mg			

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** PMVG 18%: Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS de 18%; LIOF: Liofilizado; SOL: Solúvel; INJ: injetável; SC: subcutâneo. **Notas:** [a]Extraído da lista da CMED atualizada em 28 de junho de 2025. [b]Preço unitário de menor valor das compras realizadas no ano de 2025, códigos 485300 e 485301, obtido via Painel de Preços, nas concentrações de 0,56mg e 0,4mg.

Durante o período de consulta pública, a empresa produtora da tecnologia teve oportunidade de apresentar nova proposta que será avaliada na apreciação final do Comitê para emitir a deliberação. Registra-se que além da questão econômica, a discussão também focou "[...] nas incertezas sobre população-alvo e faixa etária, especialmente quanto à pertinência de delimitar a indicação a partir de 5 anos, diante de maior concentração e robustez das evidências nessa faixa etária e maior incerteza para menores de 5 anos. Também foram debatidas dúvidas sobre idade de início, duração do tratamento e critérios de interrupção, considerando a necessidade de vincular o uso ao fechamento epifisário (com variações individuais e por sexo).".

5. Quais elementos pesaram de forma determinante para a conclusão preliminar apresentada pela CONITEC?

Na avaliação inicial, segundo o Relatório de Recomendação Preliminar (0055507432)[2], o Comitê de Medicamentos considerou para o encaminhamento à Consulta Pública:

Considerações finais: o conjunto de evidências disponíveis sobre o uso de vosoritida em crianças com acondroplasia cujas epífises encontravam-se abertas sugere benefício em termos de crescimento, com segurança aceitável, mas com incerteza relevante, especialmente para crianças <5 anos. Persistem lacunas sobre desfechos funcionais, complicações, impacto a longo prazo e necessidade futura de intervenções cirúrgicas. As conclusões devem ser interpretadas com cautela, em razão das limitações metodológicas presentes e da necessidade de monitorização contínua. Ao mesmo tempo, reconhece-se que a acondroplasia é uma condição rara, grave e sistêmica, sem terapias medicamentosas específicas disponíveis no SUS. A avaliação econômica realizada encontrou uma RCEI para vosoritida de cerca de 1.09 milhão de reais por cm ganho por ano no período avaliado ou uma RCEI (utilidade) de aproximadamente 2,6 milhões de reais por QALY (aferida por QoLISSY). No modelo do demandante externo, a RCEI foi de cerca de R$ 1,06 milhão QALY para pacientes ≥ 6 meses. Essa diferença decorre de diferenças na estrutura e parâmetros dos modelos. Ainda assim, mesmo no cenário mais favorável, os valores de RCEI permanecem elevados. Em relação à AIO em 5 anos num cenário conservador o impacto orçamentário se situaria em R$ 755,46 milhões de reais; por sua vez em um contexto de uso moderado, o custo em 5 anos seria de R$ 922,34 milhões de reais. Na demanda externa, o impacto orçamentário incremental em 5 anos é de R$ 2,4 bilhões. A divergência entre os resultados decorre, essencialmente, do uso de uma população elegível muito maior e de um *market share* agressivo na demanda externa.

IV. CONCLUSÃO

O tópico “III” apresenta esclarecimentos aos itens que se enquadram nas competências desse Departamento.

JOSÉ OCTÁVIO BEUTEL

Assessor Técnico Especializado

DGITS/SCTIE/MS

LUCIANA COSTA XAVIER
Coordenadora-Geral
CGATS/DGTIS/SCTIE/MS

MARTA DA CUNHA LOBO SOUTO MAIOR
Diretora Substituta
DGTIS/SCTIE/MS

[1] https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0001_03_10_2017.html#ANEXOXVI

[2] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2026/relatorio-preliminar-vosoritida-para-tratamento-de-acondroplasia-cp-12

[3] http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm

[4] http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7646.htm

Documento assinado eletronicamente por **Marta da Cunha Lobo Souto Maior**, **Diretor(a) do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde substituto(a)**, em 01/06/2026, às 19:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

Documento assinado eletronicamente por **José Octávio Beutel**, **Assessor(a) Técnico(a) Especializado**, em 01/06/2026, às 19:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

Documento assinado eletronicamente por **Luciana Costa Xavier**, **Coordenador(a)-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde**, em 02/06/2026, às 10:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0055522364** e o código CRC **68A95F61**.

Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
Gabinete
Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa

DESPACHO

SCTIE/COGAD/SCTIE/GAB/SCTIE/MS

Brasília, 02 de junho de 2026.

URGENTE

Referência Sei: 0055507432, 0055522723 e 0055522364.

Proveniência: Deputado Federal Lucas Redecker.

Assunto: Requerimento de Informação nº 950/2026, o qual requisita informações detalhadas acerca do processo de avaliação da tecnologia vosoritida para tratamento da acondroplasia no âmbito do SUS, bem como sobre os impactos assistenciais, orçamentários e jurídicos decorrentes da atual situação regulatória.

Ciente e de acordo com o teor da Nota Técnica nº 236/2026-DGITS/SCTIE/MS (0055522364), elaborada no âmbito do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), a qual exara manifestação acerca do Requerimento de Informação nº 950/2026, o qual requisita informações detalhadas acerca do processo de avaliação da tecnologia vosoritida para tratamento da acondroplasia no âmbito do SUS, bem como sobre os impactos assistenciais, orçamentários e jurídicos decorrentes da atual situação regulatória.

Restitua-se à Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos (ASPAR), para análise e providências pertinentes.

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde

Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Jorge Valadares Oliveira**, **Secretário(a) Adjunto(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde**, em 02/06/2026, às 17:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0055794147** e o código CRC **21B4DEA1**.

Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Doenças Raras

NOTA TÉCNICA Nº 62/2026-CGRAR/DAET/SAES/MS

ASSUNTO

1. Trata-se do Requerimento de Informação nº 950/2026 de autoria do Deputado Federal Lucas Redecker (PSD/RS), por meio do qual requisita informações relativas ao processo de avaliação da tecnologia vosorotida para tratamento da acondroplasia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), bem como sobre os impactos assistenciais, orçamentários e jurídicos decorrentes da atual situação regulatória, a saber:

> *"Com fundamento no art. 50 da Constituição Federal e nos arts. 115 e 116 do Regimento Interno da Câmara dos Deputados, requeiro que sejam solicitadas informações ao Senhor Ministro da Saúde as seguintes informações:*
>
> *1. O Ministério da Saúde possui diagnóstico atualizado do número total de pessoas com acondroplasia acompanhadas pelo SUS e da estimativa de pacientes potencialmente elegíveis a terapias farmacológicas específicas?*
>
> *2. Há estudo oficial que dimensione o custo global atualmente suportado pelo SUS com o manejo clínico da acondroplasia, incluídas despesas com cirurgias corretivas, hospitalizações, atendimentos especializados, reabilitação e uso recorrente de medicamentos para controle de sintomas?*
>
> *3. Caso exista esse levantamento, como esses custos históricos foram considerados no processo de análise da vosoritida conduzido pela CONITEC?*
>
> *4. A avaliação realizada examinou exclusivamente o preço da tecnologia ou considerou cenários alternativos, como acordos de compartilhamento de risco, incorporação condicionada ou critérios restritivos de elegibilidade?*
>
> *5. Quais elementos pesaram de forma determinante para a conclusão preliminar apresentada pela CONITEC?*
>
> *6. O Ministério considera que a ausência de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico para acondroplasia interfere no processo de avaliação e na padronização do cuidado oferecido atualmente?*
>
> *7. Qual é o número atual de ações judiciais que resultaram no fornecimento da vosoritida e qual o valor global empenhado para atendimento dessas decisões até o momento?*
>
> *8. Existe avaliação interna sobre o risco de ampliação da judicialização em caso de manutenção da não incorporação?*
>
> *9. Na eventualidade de interrupção do fornecimento por decisão judicial superveniente, quais medidas de transição clínica estão previstas para resguardar a segurança dos pacientes em uso contínuo da medicação?*
>
> *10. Há planejamento para elaboração de linha de cuidado nacional para acondroplasia, independentemente do desfecho da análise de incorporação da tecnologia?"*

ANÁLISE

2. A Coordenação-Geral de Doenças Raras (CGRAR/DAET/SAES), no âmbito de suas atribuições, informa que:

3. Em relação aos itens 1 e 2, os sistemas de informação atuais não registram quantidade de atendimentos de pessoas com determinada condição, quantidade de pessoas em acompanhamento específico e nem quantidade de pessoas que realizaram processos cirúrgicos. O que há na Bases de Dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) é o registro da produção aprovada dos atendimentos, internações e de procedimentos realizados pelos serviços do Sistema Único de Saúde (SUS).

4. Em relação aos itens 6 e 9, à CGRAR/DAET/SAES/MS compete, no âmbito de suas atribuições institucionais, a organização da rede de atenção especializada e a implementação das tecnologias eventualmente incorporadas ao SUS, em consonância com as deliberações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e os atos normativos do Ministério da Saúde. A atenção à pessoa com acondroplasia é organizada de forma sintomática, integral e multidisciplinar dentro da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), tendo em vista que, até o presente momento, não há terapia modificadora ou curativa disponibilizada na rede pública.

5. Destaca-se o reconhecimento da legitimidade das demandas apresentadas pelos movimentos sociais das pessoas com nanismo, bem como a relevante atuação de suas associações representativas na construção e no fortalecimento das políticas públicas voltadas à atenção integral às pessoas com acondroplasia. Independentemente da decisão final acerca da incorporação da vosoritida, a CGRAR/DAET/SAES/MS reafirma seu compromisso com o aprimoramento contínuo do cuidado integral à pessoa com acondroplasia no SUS, contemplando acompanhamento multiprofissional e interdisciplinar, incluindo assistência ortopédica, neurológica, otorrinolaringológica, pneumológica, fisioterapêutica e psicossocial, em permanente diálogo com as entidades representativas e com os usuários do sistema de saúde.

6. Em relação ao item 10, o cuidado prestado no SUS aos pacientes com acondroplasia tem como foco estratégias voltadas ao controle dos sintomas e à preservação da funcionalidade e da qualidade de vida, uma vez que não há cura definitiva para a doença. Esse cuidado abrange o acompanhamento clínico em serviços de neurologia, associado a intervenções de reabilitação — como fisioterapia motora e respiratória, fonoaudiologia, terapia ocupacional e apoio psicológico —, com o objetivo de retardar a progressão da doença, preservar a funcionalidade, favorecer a autonomia e promover qualidade de vida dos pacientes.

7. Em 2026, o Ministério da Saúde ampliou a Rede de Atenção Especializada em Doenças raras. No total são 50 estabelecimentos de saúde habilitados em todas as regiões do Brasil, divididos entre Serviços de Referência em Doenças Raras, que são caracterizados como estabelecimento de saúde de maior complexidade e abrangência, responsável pelo diagnóstico, tratamento e acompanhamento integral das pessoas com doenças raras; e Serviços de Atenção Especializada em Doenças Raras, voltados a ofertar cuidado especializado a pessoas com doenças raras, mas com escopo mais direcionado à assistência clínica e reabilitação, de acordo com protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do SUS. A lista completa dos estabelecimentos, por estado e região, está disponível no site oficial de doenças raras do Ministério da Saúde: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/politica-de-saude/estabelecimentos-habilitados

8. Por fim, informamos que os demais itens estão fora do escopo de

atuação da CGRAR/DAET/SAES/MS.

NATAN MONSORES DE SÁ
Coordenador-Geral
Coordenação-Geral de Doenças Raras - CGRAR/DAET/SAES/MS

CARMEN CRISTINA MOURA DOS SANTOS

Diretora Substituta (DAET/SAES/MS)

Documento assinado eletronicamente por **Natan Monsores de Sá**, **Coordenador(a)-Geral de Doenças Raras**, em 25/05/2026, às 11:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

Documento assinado eletronicamente por **Carmen Cristina Moura dos Santos**, **Diretor(a) do Departamento de Atenção Especializada e Temática substituto(a)**, em 25/05/2026, às 14:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0055580062** e o código CRC **5C429AC0**.

Referência: Processo nº 25000.067298/2026-14 SEI nº 0055580062

Coordenação-Geral de Doenças Raras - CGRAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Gabinete
Coordenação Setorial de Gestão de Riscos e Integridade

DESPACHO

SAES/CORISC/SAES/GAB/SAES/MS

Brasília, 01 de junho de 2026.

ENCAMINHE-SE à Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR/MS, para conhecimento e providências, informando que estou de acordo com o conteúdo da Nota Técnica (0055580062), elaborada pelo Departo de Atenção Especializada e Temática, desta Secretaria.

MOZART SALES
Secretário de Atenção Especializada à Saúde

Documento assinado eletronicamente por **Mozart Julio Tabosa Sales**, **Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde**, em 01/06/2026, às 18:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0055747305** e o código CRC **33CA57A8**.

Referência: Processo nº 25000.067298/2026-14 SEI nº 0055747305

Ministério da Saúde
Secretaria-Executiva
Gabinete

DESPACHO

SE/GAB/SE/MS

Brasília, 01 de junho de 2026.

Assunto: Requerimento de Informação nº 950/2026.

1. Ciente.

2. Trata-se do Requerimento de Informação nº 950/2026 (0055169926), de autoria do Deputado Federal Lucas Redecker (PSD/RS), por meio do qual requisita *informações detalhadas acerca do processo de avaliação da tecnologia vosoritida para tratamento da acondroplasia no âmbito do SUS, bem como sobre os impactos assistenciais, orçamentários e jurídicos decorrentes da atual situação regulatória.*

3. Em atenção ao despacho ASPAR (0055180470), o referido Requerimento de Informação foi encaminhado ao Departamento de Gestão das Demandas em Judicialização na Saúde - DJUD/SE/MS, por meio do despacho (0055245131).

4. O Departamento de Gestão das Demandas em Judicialização na Saúde - DJUD/SE/MS apresentou subsídios aos **itens 7 e 8**, por meio do Despacho (0055612994). Desse modo, encaminham-se as informações pertinentes a esta Secretaria-Executiva:

> **7) Qual é o número atual de ações judiciais que resultaram no fornecimento da vosoritida e qual o valor global empenhado para atendimento dessas decisões até o momento?**
>
> Inicialmente, cabe esclarecer que as informações prestadas por este Departamento referem-se exclusivamente ao atendimento de demandas judiciais individuais, nos termos do art. 20 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023.
>
> Quanto ao número de ações judiciais que resultaram no fornecimento da vosoritida desde 2022, registram-se atualmente 415 processos ativos, 96 processos suspensos e 65 processos aguardando decisão ou complementação de subsídios.
>
> O valor global empenhado para o atendimento dessas decisões, no período indicado, totalizou **R$ 1.467.554.125,00** (um bilhão, quatrocentos e sessenta e sete milhões, quinhentos e cinquenta e quatro mil e cento e vinte e cinco reais).
>
> Por fim, ressalta-se que os dados relativos à judicialização são extraídos de bases dinâmicas, alimentadas continuamente por diferentes unidades e sistemas institucionais, estando sujeitos a atualizações, validações e consolidações permanentes. Eventuais variações nos quantitativos podem decorrer de ajustes metodológicos, inclusão de novos registros, reclassificações ou correções supervenientes, inerentes ao aprimoramento contínuo dos mecanismos de governança e gestão da informação.

8) Existe avaliação interna sobre o risco de ampliação da judicialização em caso de manutenção da não incorporação?

Até o momento, no âmbito deste Departamento, não há avaliação conclusiva sobre o risco de aumento de demandas judiciais decorrentes da manutenção da não incorporação da tecnologia.

Da mesma forma, ainda não é possível estimar os potenciais impactos da eventual incorporação da vosoritida, uma vez que permanecem indefinidos o escopo da incorporação, os critérios de elegibilidade, as condições de uso, os protocolos clínicos aplicáveis e os demais parâmetros assistenciais a serem adotados.

5. À Chefe da Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - **ASPAR/MS**, em retorno.

JULIANA DA SILVA PINTO CARNEIRO
Secretária-Executiva Adjunta

Documento assinado eletronicamente por **Juliana da Silva Pinto Carneiro**, **Secretário(a)-Executivo(a) Adjunto(a)**, em 03/06/2026, às 18:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020; e art. 8º, da Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0055763452** e o código CRC **2A7B5F5C**.

Referência: Processo nº 25000.067298/2026-14 SEI nº 0055763452

CÂMARA DOS DEPUTADOS
Primeira-Secretaria

Ofício 1ªSec/RI/E/nº 212

A Sua Excelência o Senhor
ALEXANDRE PADILHA
Ministro de Estado da Saúde

Assunto: **Requerimento de Informação**

(datado eletronicamente)

Senhor Ministro,

Nos termos do art. 50, § 2º, da Constituição Federal, encaminho a Vossa Excelência, anexo, o inteiro teor do seguinte Requerimento de Informação:

Proposição	Autoria
Requerimento de Informação nº 590/2026	Dep. Diego Garcia
Requerimento de Informação nº 599/2026	Dep. Dr. Frederico
Requerimento de Informação nº 618/2026	Dep. Caroline de Toni
Requerimento de Informação nº 624/2026	Dep. Felipe Carreras
Requerimento de Informação nº 633/2026	Dep. Roberto Monteiro Pai
Requerimento de Informação nº 742/2026	Dep. José Medeiros
Requerimento de Informação nº 747/2026	Dep. Pastor Henrique Vieira
Requerimento de Informação nº 748/2026	Dep. Pastor Henrique Vieira
Requerimento de Informação nº 749/2026	Dep. Pastor Henrique Vieira
Requerimento de Informação nº 755/2026	Dep. Tabata Amaral
Requerimento de Informação nº 756/2026	Dep. Julia Zanatta
Requerimento de Informação nº 757/2026	Dep. Leo Prates
Requerimento de Informação nº 760/2026	Dep. Giovani Cherini
Requerimento de Informação nº 761/2026	Dep. Dr. Frederico
Requerimento de Informação nº 766/2026	Dep. Messias Donato
Requerimento de Informação nº 781/2026	Dep. Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 788/2026	Dep. Amom Mandel
Requerimento de Informação nº 789/2026	Dep. Amom Mandel
Requerimento de Informação nº 792/2026	Dep. Amom Mandel

Nota – Na existência de requerimentos de diferentes autorias, deve ser encaminhado um ofício de resposta para cada autor/a da proposição.

Documento assinado por:
06/05/2026 16:36 - Dep. CARLOS VERAS
Selo digital de segurança: 2026-KJDL-FQVN-NBLQ-XCKX

Requerimento de Informação nº 804/2026	Dep. Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 806/2026	Dep. Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 860/2026	Dep. Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 910/2026	Dep. Capitão Alberto Neto
Requerimento de Informação nº 950/2026	Dep. Lucas Redecker

Por oportuno, solicito, na eventualidade de a informação requerida ser de natureza sigilosa, que a resposta esteja acompanhada de cópia da decisão de classificação proferida pela autoridade competente, ou de documento equivalente, nos termos do art. 28 da Lei nº 12.527/2011 (Lei de Acesso à Informação). Em caso de outra hipótese legal de sigilo, solicito que seja informado o correspondente dispositivo legal que a fundamenta. Em todos os casos, os documentos sigilosos devem estar acondicionados em invólucro lacrado e rubricado, com a indicação ostensiva do grau ou espécie de sigilo.

Atenciosamente,

Deputado CARLOS VERAS
Primeiro-Secretário

Nota – Na existência de requerimentos de diferentes autorias, deve ser encaminhado um ofício de resposta para cada autor/a da proposição.

Documento assinado por:
06/05/2026 16:36 - Dep. CARLOS VERAS
Selo digital de segurança: 2026-KJDL-FQVN-NBLQ-XCKX

Apresentação: 16/04/2026 21:47:00.077 - Mesa
RIC n.950/2026

PROJETO DE LEI Nº , de 2026

(Do Sr. LUCAS REDECKER PSD/RS)

Solicita ao Ministro de Estado da Saúde, Alexandre Padilha, informações detalhadas acerca do processo de avaliação da tecnologia vosoritida para tratamento da acondroplasia no âmbito do SUS, bem como sobre os impactos assistenciais, orçamentários e jurídicos decorrentes da atual situação regulatória.

Senhor Presidente:

Com fundamento no art. 50 da Constituição Federal e nos arts. 115 e 116 do Regimento Interno da Câmara dos Deputados, requeiro que sejam solicitadas informações ao Senhor Ministro da Saúde as seguintes informações:

1. O Ministério da Saúde possui diagnóstico atualizado do número total de pessoas com acondroplasia acompanhadas pelo SUS e da estimativa de pacientes potencialmente elegíveis a terapias farmacológicas específicas?

2. Há estudo oficial que dimensione o custo global atualmente suportado pelo SUS com o manejo clínico da acondroplasia, incluídas despesas com cirurgias corretivas, hospitalizações, atendimentos especializados, reabilitação e uso recorrente de medicamentos para controle de sintomas?

3. Caso exista esse levantamento, como esses custos históricos foram considerados no processo de análise da vosoritida conduzido pela CONITEC?

CD264737154400

Para verificar a assinatura, acesse https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/CD264737154400
Assinado eletronicamente pelo(a) Dep. Lucas Redecker

Apresentação: 16/04/2026 21:47:00.077 - Mesa
RIC n.950/2026

4. A avaliação realizada examinou exclusivamente o preço da tecnologia ou considerou cenários alternativos, como acordos de compartilhamento de risco, incorporação condicionada ou critérios restritivos de elegibilidade?

5. Quais elementos pesaram de forma determinante para a conclusão preliminar apresentada pela CONITEC?

6. O Ministério considera que a ausência de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico para acondroplasia interfere no processo de avaliação e na padronização do cuidado oferecido atualmente?

7. Qual é o número atual de ações judiciais que resultaram no fornecimento da vosoritida e qual o valor global empenhado para atendimento dessas decisões até o momento?

8. Existe avaliação interna sobre o risco de ampliação da judicialização em caso de manutenção da não incorporação?

9. Na eventualidade de interrupção do fornecimento por decisão judicial superveniente, quais medidas de transição clínica estão previstas para resguardar a segurança dos pacientes em uso contínuo da medicação?

10. Há planejamento para elaboração de linha de cuidado nacional para acondroplasia, independentemente do desfecho da análise de incorporação da tecnologia?

JUSTIFICATIVA

A acondroplasia é uma condição genética rara associada à mutação do gene FGFR3, responsável por comprometer o crescimento ósseo e desencadear manifestações clínicas que se prolongam por toda a vida do indivíduo. No Brasil, estima-se a incidência aproximada de um caso a cada 25 mil nascimentos, representando centenas de novos diagnósticos anuais e milhares de pessoas vivendo com a condição.

A trajetória clínica desses pacientes frequentemente envolve dor crônica, complicações respiratórias, estenose de coluna, infecções recorrentes e necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas, sobretudo na infância e adolescência. O manejo da doença demanda acompanhamento multiprofissional

CD264737154400
Para verificar a assinatura, acesse https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/CD264737154400
Assinado eletronicamente pelo(a) Dep. Lucas Redecker

Apresentação: 16/04/2026 21:47:00.077 - Mesa
RIC n.950/2026

contínuo e utilização recorrente de serviços especializados, o que gera impacto assistencial acumulado ao longo do tempo.

Embora se trate de população de baixa prevalência, o impacto individual e coletivo é relevante. A inexistência de protocolo clínico nacional estruturado ou linha de cuidado específica no âmbito do SUS pode contribuir para heterogeneidade no acompanhamento e para a crescente judicialização do acesso a terapias específicas.

A discussão sobre a incorporação da vosoritida insere-se, portanto, em um contexto mais amplo de organização da política pública para doenças raras. A decisão administrativa não deve ser examinada apenas sob a ótica do impacto financeiro imediato, mas também à luz da sustentabilidade de longo prazo, da racionalidade na aplicação de recursos públicos e da previsibilidade regulatória.

Adicionalmente, a existência de pacientes em tratamento por determinação judicial impõe a necessidade de esclarecimentos quanto à gestão orçamentária, à segurança assistencial e às estratégias institucionais previstas para cenários de transição terapêutica.

O presente requerimento busca permitir ao Parlamento exercer sua função fiscalizatória com base em informações oficiais detalhadas, contribuindo para o aperfeiçoamento das políticas públicas destinadas às pessoas com acondroplasia, em consonância com os princípios da equidade, da integralidade do cuidado e da eficiência administrativa.

Sala das Sessões, em de de 2026.

Deputado LUCAS REDECKER PSD/RS

CD264737154400

Para verificar a assinatura, acesse https://infoleg-autenticidade-assinatura.camara.leg.br/CD264737154400
Assinado eletronicamente pelo(a) Dep. Lucas Redecker

Brasília, DF | Fevereiro de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO Nº

Vosoritida para tratamento de acondroplasia (ACH) em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Conitec
SUS 35 ANOS
MINISTÉRIO DA SAÚDE
GOVERNO DO BRASIL
DO LADO DO POVO BRASILEIRO

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.brMINISTÉRIO DA SAÚDE

Elaboração do relatório
Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA)
Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
Grace Anne Azevedo Dória
Louise Lapagesse de Camargo Pinto
Mônica Vinhas de Souza
Alícia Dorneles Dornelles
Cecilia de Oliveira Carvalho Faria
Arthur Minas Alberti
Fernando Silvestre Azambuja
Isabela Alicia Fink
Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Karine Medeiros Amaral
Thaís Conceição Borges
Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente
Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão
Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Relatório preliminar

Coordenação
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

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

Relatório preliminar

Marco Legal

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

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

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

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

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de

Relatório preliminar

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

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

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

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

Relatório preliminar

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de Markov da avaliação econômica considerando estados possíveis (com base na evidência encontrada na literatura avaliada para este relatório) 40
Figura 2. Análise de Custo-efetividade da alternativa 'Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos' isolados *vs* uso da vosoritida associada aos mesmos cuidados. 43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do Vosoritida 16
Quadro 2. Custo unitário do medicamento vosoritida. 17
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]). 18
Quadro 4. Características dos estudos incluídos. 20
Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência. 34
Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade. 36
Quadro 7. Características dos modelos de análise de custo-efetividade para as demandas interna e externa. 43
Quadro 8. Características da AIO construída. 46
Quadro 9. Número de indivíduos passíveis de tratamento anualmente no cenário conservador e de indivíduos que serão tratados (Inicia com 10% e aumenta anualmente em 10%) 48
Quadro 10. Número de indivíduos passíveis de tratamento anualmente no cenário moderado e de indivíduos que serão tratados (Inicia com 20% e aumenta anualmente em 10%) 48
Quadro 11. Impacto orçamentário incremental da incorporação da Vosoritida, elaborado pelo demandante externo. 51
Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento da acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas. 53
Quadro 13. Recomendações das agências de ATS. 54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos principais utilizados no modelo de avaliação econômica. 39
Tabela 2. Probabilidades de transição e demais parâmetros utilizados no modelo de avaliação econômica. 41
Tabela 3. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando vosoritida (associada aos cuidados usuais) e 'Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos' isolados - pacientes tratados entre 2 e 18 anos de idade. 42
Tabela 4. Resultado da avaliação de custo-efetividade da demanda externa. 45
Tabela 5. Estimativa da população elegível para o uso da Vosoritida. 47
Tabela 6. Impacto orçamentário observado em cada um dos cenários propostos. 50
Tabela 7. População elegível e *market share* utilizados na demanda externa. 51

Relatório preliminar

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO 9
2. CONFLITOS DE INTERESSE 9
3. RESUMO EXECUTIVO 10
4. INTRODUÇÃO 13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos 13
4.2 Tratamento recomendado 15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 16
5.1 Características gerais 16
5.2 Preços e custo da tecnologia 17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS 17
6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos 18
6.2. Efeitos desejáveis 21
6.2.1. Velocidade de crescimento anual 21
6.2.2. Escore Z de altura 23
6.2.3. Crescimento proporcional dos segmentos corporais 24
6.2.4. Qualidade de vida 26
6.3 Efeitos indesejáveis 26
6.3.1. Eventos adversos (EAs) 26
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis 28
6.5 Evidências adicionais 29
6.6 Avaliação da Qualidade da Evidência 34
6.7 Análise Crítica da demanda externa 35
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA 36
7.1 Métodos 37
7.1.1 População de estudo 37
7.1.2 Perspectiva 37
7.1.3 Comparadores 37
7.1.4 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto 37
7.1.5 Desfechos em saúde 38
7.1.6 Mensuração e valoração de custos 38
7.1.7 Moeda, data de preços e conversões 40
7.1.8 Racional e descrição do modelo 40
7.1.9 Parâmetros 40
7.1.10 Análises de sensibilidade 41
7.1.11 Pressupostos do modelo 41
7.2 Resultados 42
7.3 Análise Crítica da demanda externa 43
8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 45
8.1 Métodos 46
8.1.1 População 46
8.1.2 Market share 48
8.1.3 Perspectiva 49
8.1.4 Horizonte temporal 49
8.1.5 Custos 49
8.1.6 Pressupostos utilizados no modelo 49
8.2 Resultados 49
8.3 Análise Crítica da demanda externa 50
9. ACEITABILIDADE 51
10.IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE 52
11.MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO 52
12.RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS 54
13.CONSIDERAÇÕES FINAIS 54
14.PERSPECTIVA DO PACIENTE 56

Relatório preliminar

15.DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL 57
16.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC 58
17.REFERÊNCIAS 59
APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas 64
APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros 74
APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos 75
APÊNDICE 4 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos 76
APÊNDICE 5 – Custos utilizados na análise econômica e AIO 78
APÊNDICE 6 - Análises de Sensibilidade da Avaliação Econômica realizada 82
APÊNDICE 7- Cálculos da população passível de uso do medicamento vosoritida a partir do ano de sua implantação e da população atingida em cada um dos cenários projetados 84
APÊNDICE 8 – Patentes vigentes 86

Relatório preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação da vosoritida para o tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de 2 anos de idade e cujas epífises não estão fechadas, no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria Executiva da Conitec, utilizando buscas sistematizadas da literatura científica. Os objetivos específicos do presente relatório são avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário da vosoritida no tratamento da referida população.

Uma análise crítica foi também realizada a partir de uma demanda da empresa BioMarin Brasil para incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde, da vosoritida para o tratamento de pacientes com acondroplasia a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vosoritida

Indicação: Demanda interna: tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de 2 anos de idade e cujas epífises não estão fechadas; Demanda externa: tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas

Demandante: Demanda interna: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS) e; Demanda externa: BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Introdução: A acondroplasia é uma displasia esquelética caracterizada por encurtamento rizomélico dos membros. Nessa condição, variantes patogênicas no gene *FGFR3,* que causam ganho de função, são responsáveis pela supressão da ativação dos condrócitos e da via de sinalização celular, prejudicando a ossificação endocondral e levando à baixa estatura. Essa condição acomete diversos órgãos e sistemas, exigindo uma equipe interdisciplinar para acompanhamento dos pacientes. O tratamento no SUS inclui o manejo das comorbidades com fisioterapia, cirurgias ortopédicas e auditivas, acompanhamento oftalmológico, medicamentos para controle das infecções auditivas e suporte respiratório, sendo que não está disponível uma terapia medicamentosa específica.

Pergunta de pesquisa: Demanda interna: o medicamento vosoritida é efetivo e seguro para promover o crescimento linear em comparação ao tratamento padrão em crianças a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas?; Demanda externa: vosoritida é eficaz e segura no tratamento de pacientes com acondroplasia a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas quando comparado a placebo?

Síntese das evidências clínicas: Foram incluídas seis publicações, referentes a dois ensaios clínicos com segmentos *open-label*. Os estudos identificados sugerem sinal favorável de benefício, especialmente no aumento da velocidade de crescimento anual (VCA) e na melhora gradual do escore Z de altura em crianças ≥5 anos. No estudo pivotal de fase 3, com pacientes de 5-18 anos e 52 semanas de seguimento, a vosoritida aumentou a Velocidade de Crescimento Anual (VCA) em +1,57 cm/ano (IC 95% 1,22–1,93) e melhorou o escore Z de altura em +0,28 (IC 95% 0,17–0,39), ambos com certeza moderada da evidência. Esses achados são consistentes entre diferentes desenhos de estudo, mas apresentam incertezas importantes em conjunto, especialmente relacionadas a amostras pequenas, comparadores externos e ausência de controle nos seguimentos mais longos. Para crianças de 2 a 4 anos, a evidência é ainda mais limitada, baseada em um único estudo clínico; ganho em relação ao placebo de 1,10 cm/ano (IC 95% 0,13 a 2,07) para VCA e 0,33 (IC 95% 0,00 a 0,67) para escore z de altura. Quanto à proporcionalidade corporal, os dados sugerem ausência de piora e possível pequena melhora em seguimentos prolongados. A evidência sobre qualidade de vida permanece limitada, uma vez que estudos de curto prazo não mostram diferenças relevantes e os resultados positivos de longo prazo são imprecisos e derivam de amostras pequenas e não controladas. O perfil de segurança mostra predominância de eventos adversos leves, com raros eventos graves. Persistem, contudo, incertezas sobre eventos ortopédicos pouco frequentes e sobre a imunogenicidade, cujos efeitos futuros ainda não são conhecidos. De forma geral, o balanço benefício-risco aponta para potencial benefício, porém acompanhado de incerteza substancial, sobretudo em faixas etárias mais jovens e em seguimentos prolongados. Os estudos de mundo real incluídos nas evidências adicionais corroboram com os resultados observados nos ensaios clínicos, especialmente ao fornecer dados adicionais para crianças entre 2 e 4 anos, com baixa certeza no corpo de evidências. Esses estudos também ampliam a discussão sobre impacto clínico da vosoritida ao documentar mudanças funcionais e estruturais, apesar da incerteza importante nesses achados. A demanda externa não adicionou novas evidências às análises do NATS.

Avaliação econômica: Com o objetivo de avaliar a custo-efetividade da incorporação da tecnologia vosoritida no SUS, para pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas, foi elaborado um modelo econômico, no formato de modelo de Markov, com um horizonte temporal de 16 anos. Como a literatura existente não indicou alterações em termos de complicações advindas da doença ou na sobrevida dos indivíduos que usaram o vosoritida, desenvolveu-se uma avaliação que utilizou como medidas de efetividade a variação do crescimento anual e a qualidade de vida, avaliada pelo *Quality of Life in Short Stature Youth for Children* (QoLISSY). As estratégias comparadas foram "Cuidados sintomáticos e de suporte" e vosoritida + "Cuidados sintomáticos e de suporte". Comparando-se o custo destas estratégias, aquela com a vosoritida teve um custo incremental de cerca de 28 milhões de reais, associada ao incremento de 25,81 em cm ganhos ao longo do período avaliado e uma qualidade de

Relatório preliminar

vida, pelo QoLISSY, adicional de 10,77. A RCEI para vosoritida foi de R$ 1.085.498,09 por cm ganho em altura, por ano de vida no período avaliado e uma RCEI (utilidade) de aproximadamente 2,6 milhões de reais por ano de vida ajustado por qualidade (QALY). No dossiê do demandante externo, uma abordagem diferente em estrutura, parâmetros e premissas do modelo do NATS, evidenciou uma RCEI de aproximadamente R$ 1,06 milhão/QALY, considerando o uso da vosoritida para pacientes ≥6 meses.

Análise de impacto orçamentário: Para avaliar o impacto financeiro da introdução da tecnologia vosoritida para pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas, foi realizada uma AIO, seguindo o preconizado nas Diretrizes metodológicas do MS para tal. A população passível de tratamento, com 2 anos de idade no 1º ano da introdução da tecnologia, estaria em 109 indivíduos. Num cenário conservador que contemplasse 10% destes no 1º ano, seriam 11 pessoas, já num cenário moderado que se iniciasse com o tratamento de 20% da população alvo inicial, seriam 22 indivíduos. Com gastos no 1º ano de cerca de 10 milhões de reais e 20 milhões de reais, respectivamente por cenário. Ao longo de 5 anos em cada um dos cenários haveria, respectivamente, 833 e 1117, tratamentos com vosoritida custeados. Sendo o impacto orçamentário da ordem de 755 milhões de reais e 922 milhões de reais, nos cenários conservador e moderado, respectivamente. Na avaliação do demandante externo, considerando o uso da vosoritida para pacientes ≥6 meses, estima-se que 392 pacientes seriam tratados no primeiro ano e 816 no quinto. O *market share* projetado varia de 39,4% no início para 75% no último ano. Nesse cenário, o impacto orçamentário incremental foi de aproximadamente R$ 321 milhões no primeiro ano e cerca de R$ 2,4 bilhões ao final de cinco anos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectados três medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com acondroplasia a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas. São eles: infigratinibe e dabogratinibe (antagonistas dos receptores de FGF); navepegritide (modulador de ligante de peptídeo natriurético tipo C). As três tecnologias estão em fase de pesquisa clínica (com estudos de fase 2 e 2/3), ainda sem registros em agências regulatórias.

Recomendações de agências internacionais de ATS: A vosoritida foi recomendada para pacientes que tenham acondroplasia sem o fechamento das epífises pelas seguintes agências *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), na Alemanha; *Haute Autorité de Santé* (HAS), na França*; e Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), na Australia.

Considerações finais: o conjunto de evidências disponíveis sobre o uso de vosoritida em crianças com acondroplasia cujas epífises encontravam-se abertas sugere benefício em termos de crescimento, com segurança aceitável, mas com incerteza relevante, especialmente para crianças <5 anos. Persistem lacunas sobre desfechos funcionais, complicações, impacto a longo prazo e necessidade futura de intervenções cirúrgicas. As conclusões devem ser interpretadas com cautela, em razão das limitações metodológicas presentes e da necessidade de monitorização contínua. Ao mesmo tempo, reconhece-se que a acondroplasia é uma condição rara, grave e sistêmica, sem terapias medicamentosas específicas disponíveis no SUS. A avaliação econômica realizada encontrou uma RCEI para vosoritida de cerca de 1.09 milhão de reais por cm ganho por ano no período avaliado ou uma RCEI (utilidade) de aproximadamente 2,6 milhões de reais por QALY (aferida por QoLISSY). No modelo do demandante externo, a RCEI foi de cerca de R$ 1,06 milhão QALY para pacientes ≥ 6 meses. Essa diferença decorre de diferenças na estrutura e parâmetros dos modelos. Ainda assim, mesmo no cenário mais favorável, os valores de RCEI permanecem elevados. Em relação à AIO em 5 anos num cenário conservador o impacto orçamentário se situaria em R$ 755,46 milhões de reais; por sua vez em um contexto de uso moderado, o custo em 5 anos seria de R$ 922,34 milhões de reais. Na demanda externa, o impacto orçamentário incremental em 5 anos é de R$ 2,4 bilhões. A divergência entre os resultados decorre, essencialmente, do uso de uma população elegível muito maior e de um *market share* agressivo na demanda externa.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 89/2025 esteve aberta durante o período de 31/10/2025 a 10/11/2025 e recebeu nove inscrições. O relato indica resposta clínica favorável ao tratamento para acondroplasia, com ganho de 16,5 cm em 33 meses (velocidade média de 5,92 cm/ano), aumento de 16 cm na envergadura e adequação da idade óssea à idade cronológica. Também foram observadas melhorias funcionais, maior autonomia nas atividades diárias e redução de episódios de apneia, com impacto positivo na autoestima. A administração é diária, por via subcutânea, com rodízio entre braços e coxas, após treinamento para uso domiciliar. O tratamento apresenta boa adesão e tolerabilidade, com ausência de eventos adversos sistêmicos relevantes, sendo relatada apenas reação local leve e transitória.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Na 148ª Reunião Ordinária da Conitec, a incorporação da vosoritida para acondroplasia foi discutida com foco nas incertezas sobre população-alvo e faixa etária, especialmente quanto à

Relatório preliminar

pertinência de delimitar a indicação a partir de 5 anos, diante de maior concentração e robustez das evidências nessa faixa etária e maior incerteza para menores de 5 anos. Também foram debatidas dúvidas sobre idade de início, duração do tratamento e critérios de interrupção, considerando a necessidade de vincular o uso ao fechamento epifisário (com variações individuais e por sexo). Por fim, destacaram-se preocupações com custo-efetividade e impacto orçamentário, recomendando-se que a empresa apresente, na Consulta Pública, cenários econômicos alternativos (incluindo ≥5 anos) e condições de oferta mais competitivas.

Recomendação preliminar da Conitec: Na 148ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 11 de fevereiro de 2026, o Comitê deliberou, por maioria simples, pela submissão do tema à Consulta Pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da vosoritida para tratamento da acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas. A recomendação considerou as incertezas sobre população-alvo e faixa etária (especialmente em <5 anos), dúvidas sobre início e duração do tratamento e critérios de interrupção (relacionados ao fechamento epifisário), além de preocupações com custo-efetividade e impacto orçamentário.

Relatório preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A acondroplasia (CID Q77.4) é uma doença rara causada por variantes patogênicas que causam ganham de função no gene do Receptor 3 do Fator de Crescimento de Fibroblastos (*FGFR3*). A prevalência mundial é de 1:25.000 a 1:30.000 nascimentos[1]. São escassos os estudos epidemiológicos nacionais sobre acondroplasia, apenas um estudo observacional e retrospectivo foi conduzido com 43 pacientes no período de 1995 a 2016, sem estimativa de prevalência[2]. Na América do Sul, a prevalência estimada é de 0,44 por 10.000 nascidos vivos (IC 95% 0,33–0,55)[3]. Uma revisão sistemática com meta-análise sobre o impacto da acondroplasia em países da América Latina incluiu 53 estudos observacionais (28 séries/transversais e 25 relatos), totalizando 1604 indivíduos, situando a prevalência ao nascimento na América Latina entre 0,26 a 0,45 por 10.000 nascidos, em consonância com estimativas globais[4].

Embora a acondroplasia tenha herança autossômica dominante, cerca de 80% das crianças com a doença nascem em casais hígidos, devido a ocorrência de mutação espontânea em células germinativas[5]. No entanto, se um dos pais for afetado pela condição, o risco será de 50% de recorrência para os filhos.

O gene *FGFR3* é um receptor de tirosina quinase ativado por diferentes fatores de crescimento de fibroblastos, induzindo a dimerização de duas unidades de *FGFR3*. Em seguida, o dímero passa por uma autofosforilação em seu domínio intracelular, através da ação das unidades de tirosina quinase (T1 e T2), levando às sinalizações STAT1 e MAKP, sendo um regulador negativo do crescimento ósseo. Quando o gene *FGFR3* está mutado, ele mais frequentemente apresenta ganho de função, o que prejudica a ossificação endocondral e afeta o crescimento ósseo linear[1,6–8]. Variantes patogênicas no gene *FGFR3* estão associadas a diversas condições com espectro clínico e molecular variáveis, como hipocondroplasia, cranioestenose, displasia tanatofórica e SADDAN (Acondroplasia Grave com Atraso no Desenvolvimento e Acantose Nigricans)[8].

Embora o diagnóstico de Acondroplasia possa ser realizado clinicamente e radiologicamente, a confirmação deve ser feita através do diagnóstico molecular. Mais de 95% dos pacientes apresentam, em heterozigose, ou a variante patogênica c.1138G > A ou a c.1138G > C (ambas correspondendo a p.Gly380Arg) no gene *FGFR3,* estando indicada a pesquisa direta destas no exame molecular[7,9].

Clinicamente, a acondroplasia é uma displasia esquelética que se caracteriza por encurtamento rizomélico dos membros, associada à baixa estatura desproporcionada. O fenótipo descrito inclui bossa frontal, hipoplasia malar, lordose, limitações articulares da extensão do cotovelo, *geno varo*, braquidactilia e aspecto da mão em tridente, além de frouxidão ligamentar em joelhos e quadril[1]. Na infância, a hipotonia é típica e a aquisição de marcos motores do desenvolvimento pode ser mais tardia. A inteligência está preservada e a estatura média em homens é de 1,29m e de 1,22m para mulheres.

A finalização do crescimento ocorre no momento da união da placa epifisária dos ossos longos, que determina seu comprimento final. Nos homens, o início da união completa nos ossos do joelho foi observada na idade de 17 a 18

Relatório preliminar

anos, enquanto nas mulheres, foi observada na idade de 16 a 17 anos. Além disso, os ossos do joelho apresentaram união completa em 100% dos homens e mulheres nas faixas etárias de 21 a 22 anos e 20 a 21 anos, respectivamente[10].

A acondroplasia é uma condição crônica que pode cursar com diversas complicações e comorbidades ao longo da vida dos pacientes. Embora o espectro clínico seja variável, diversos órgãos e sistemas são acometidos, e as principais complicações descritas incluem hipotonia, frouxidão ligamentar, escoliose, lordose, hidrocefalia, cranioestenose, estreitamento do canal cervical, surdez, distúrbios do sono, complicações respiratórias e obesidade[1,8,11–14].

Uma meta-análise mostrou que a mortalidade apresentou proporção combinada de 15% (IC95% 0,001–0,47; I^2 = 82,9%; 3 estudos; n = 99)[4]. Entre complicações, estimaram-se proporções de 17% para desfechos cardiorrespiratórios/metabólicos (4 estudos; n = 230), 18% para desfechos neurológicos (6; n = 262), 32% para otorrinolaringologia/fala (5; n = 183) e 24% para coluna/estenose/dor (5; n = 235).

Os estudos sobre qualidade de vida de indivíduos com acondroplasia são escassos, mas a necessidade de adaptação e o acompanhamento com equipe interdisciplinar apresentam impacto na vida dos pais e dos pacientes[15]. Em adultos com acondroplasia, além das complicações multissistêmicas, redução da qualidade de vida e da funcionalidade, menor renda e aumento da dor podem ser observadas ao longo do curso da doença[12,16].

O estudo LISA, observacional e multinacional na América Latina, avaliou qualidade de vida relacionada à saúde em 172 pessoas com acondroplasia (≥3 anos) usando instrumentos validados[17]. Em crianças e adolescentes, os escores totais do *Quality of Life in Short Stature Youth* (QoLISSY) foram inferiores aos da população de referência de estatura média (71,5 vs. 83,8 no auto relato dos pacientes e 63,8 vs. 82,7 na versão dos pais/cuidadores), com maior impacto nos domínios físico e social, ademais os achados do *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) foram consistentes, com escores globais ligeiramente menores segundo os pais e pior desempenho também no domínio físico. Esses resultados indicam uma qualidade de vida abaixo da referência, com diferença pequena entre faixas etárias e percepção parental mais negativa. A dor mostrou-se prevalente e associada a pior funcionamento: 53,4% dos adolescentes relataram ao menos um sítio doloroso e 10,3% três ou mais, principalmente joelhos e ombro; nos adultos, 73,4% referiram dor além de "dores cotidianas leves". A medida de funcionalidade *Functional Independence Measure for Children* (WeeFIM) aumentou com a idade, sugerindo independência progressiva em autocuidado, mobilidade e cognição. Em adultos, o *EuroQol 5 Dimensions, 5 Levels* (EQ-5D-5L) evidenciou proporções relevantes com problemas moderados a graves em mobilidade (20,3%), autocuidado (12,7%), atividades habituais (17,8%), ansiedade/depressão (26,6%) e dor/desconforto (25,3%). A escala visual analógica média foi inferior ao da população de referência (72,7 vs. 80,1), ao passo que os índices de utilidade foram semelhantes (0,9 vs. 0,9). O *Nottingham Health Profile* (NHP) apontou pior estado subjetivo em energia, dor e mobilidade, com dificuldades frequentes para permanecer em pé por longos períodos, alcançar objetos e subir escadas.

Relatório preliminar

4.2 Tratamento recomendado

Até o presente momento, não existe um tratamento medicamentoso específico disponível no SUS. A indicação é que haja um manejo interdisciplinar direcionado para as comorbidades que acometem os pacientes com acondroplasia. Na infância, a monitorização da altura, peso e perímetro cefálico (com curvas de crescimento padronizadas para acondroplasia) e avaliação dos marcos do desenvolvimento são recomendadas. Os exames de imagem indicados dependem do quadro clínico do paciente, mas incluem radiografias e ressonâncias do neuro eixo devido ao risco de complicações ortopédicas, hidrocefalia e mielopatia cervical. Há recomendação de avaliação auditiva com exames padronizados para cada faixa etária. Em decorrência das comorbidades podem ser necessárias correções cirúrgicas, incluindo derivação ventriculoperitoneal (controle da pressão intracraniana); descompressão suboccipital; adenotonsilectomia (por infecções de repetição); colocação de tubos de ventilação (disfunções do ouvido médio); e correções ortopédicas de membros inferiores (correção de *geno varo*). Ao longo da vida, essas complicações podem influenciar na mortalidade precoce, principalmente na infância[11–14].

Além disso, a obesidade e a apneia obstrutiva do sono aumentam o risco de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda e miocardiopatia, entre crianças e adolescentes com acondroplasia. Também estão descritas arritmias cardíacas, sendo a doença cardiovascular a principal causa de mortalidade entre adultos com acondroplasia entre 25 e 35 anos de idade[1,8,18–20].

As diretrizes internacionais se concentravam no manejo sintomático, com pouca discussão sobre possíveis medicamentos, visto que as opções terapêuticas eram limitadas[12]. Um dos primeiros tratamentos na acondroplasia foi o uso do alongamento dos ossos longos (fêmur e/ou tíbia), através de cirurgias sucessivas, mas que cada vez tem sido menos utilizada por terem sido associadas a complicações graves[1,11].

Em 2021, a vosoritida, um análogo do peptídeo natriurético tipo C, foi a primeira medicação aprovada para tratamento específico da acondroplasia. A vosoritida foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no mesmo ano, inicialmente a partir de 2 anos de idade, mas em 2023 a indicação do tratamento da acondroplasia foi ampliada para a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estejam fechadas.

Em 2025, foi publicado um Consenso Internacional para a implementação e monitoramento da vosoritida em pacientes com acondroplasia. Os pontos a seguir foram abordados[12]:

1. A detecção precoce, como a detecção pré-natal, é recomendada, quando viável, para permitir o início precoce do tratamento;
2. O manejo com a equipe interdisciplinar deve ser iniciado o mais precocemente possível;
3. A confirmação genética do diagnóstico através do exame molecular deve ser realizada de acordo com os recursos locais;

Relatório preliminar

4. Em consonância com os tratamentos já disponíveis, o médico deve estar ciente de quaisquer condições subjacentes que possam afetar o crescimento, a saúde geral e o bem-estar dos pacientes com acondroplasia;
5. Quaisquer complicações da acondroplasia devem ser identificadas e tratadas;
6. Os pacientes devem ser encaminhados preferencialmente a um centro especializado assim que houver suspeita diagnóstica;
7. A opção de vosoritida deve ser discutida com todos os tratamentos elegíveis; no entanto, deve-se reconhecer e apoiar plenamente que nem todos os pacientes e seus cuidadores decidirão prosseguir com a terapia.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

Vosoritida é um peptídeo natriurético modificado tipo C, (CNP – do inglês: *C-type natriuretic peptide*), um hormônio natural que regula o crescimento linear dos ossos. Em pacientes com acondroplasia, o crescimento endocondral do osso é regulado negativamente devido a uma mutação do tipo ganho de função do *FGFR3*. A ligação de vosoritida ao receptor de peptídeo natriurético tipo B (NPR-B) antagoniza a sinalização à jusante (*downstream*) do *FGFR3* ao inibir as quinases extracelulares 1 e 2 reguladas por sinal (ERK1/2) nas vias do MAPK e no nível do fibrossarcoma rapidamente acelerado serina/treonina proteína quinase (RAF-1). Como resultado, a vosoritida atua como um regulador positivo da ossificação endocondral, uma vez que promove a proliferação e diferenciação dos condrócitos. No **Quadro 1** a seguir, é apresentada a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do Vosoritida

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Peptídeo natriurético modificado tipo C (vosoritida)
Nome comercial	Voxzogo®
Apresentação	Voxzogo 0,4 mg: embalagem com 10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável contendo 0,4 mg de vosoritida, 10 seringas preenchidas com 0,5 mL de diluente, 10 agulhas para transferência do diluente e 10 seringas para aplicação. Voxzogo 0,56 mg: embalagem com 10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável contendo 0,56 mg de vosoritida, 10 seringas preenchidas com 0,7 mL de diluente, 10 agulhas para transferência do diluente e 10 seringas para aplicação. Voxzogo 1,2 mg: embalagem com 10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável contendo 1,2 mg de vosoritida, 10 seringas preenchidas com 0,6 mL de diluente, 10 agulhas para transferência do diluente e 10 seringas para aplicação.
Detentores do registro	BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda
Fabricantes	BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	Vosoritida é indicado para o tratamento de acondroplasia (ACH) em pacientes a partir de 6 meses e cujas epífises não estão fechadas. O diagnóstico de acondroplasia deve ser confirmado por teste genético apropriado
Indicação proposta	Tratamento de acondroplasia em pacientes a partir de 2 anos de idade e cujas epífises não estão fechadas

Relatório preliminar

Posologia e Forma de Administração	A dose é de 15 mcg/kg dia de aplicação subcutânea 1 vez ao dia de preferência na mesma hora.
Patente	BR122019026832 e PI1012783 (composição, formulação e método de produção; vigência prevista até 20/05/2030)[a]

Fonte: Bula[21]. Legenda: a. Para mais informações, consultar o apêndice 8.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da formulação.

Advertências e precauções: Pacientes com doenças cardíacas ou vasculares significativas e pacientes em tratamento com medicamentos anti-hipertensivos foram excluídos dos estudos clínicos. Para mitigar o risco de uma possível redução da pressão arterial e sintomas associados (tontura, fadiga e/ou náusea), os pacientes devem estar bem hidratados no momento da injeção.

Eventos adversos: O perfil de segurança de Voxzogo é baseado nos dados de estudos clínicos disponíveis[22]. As reações adversas mais comuns a vosoritida foram reações no local da injeção (85%), vômitos (27%) e diminuição da pressão arterial (13%), conforme descrito na bula do medicamento.

A hipertricose está destacada na bula como evento adverso incomum, entretanto, é importante mencionar uma série de casos publicada descrevendo hipertricose em crianças com acondroplasia tratadas com vosoritida[23]. O relato incluiu 18 pacientes brasileiros (idade de 2 a 10 anos), todos em dose diária de 15 µg/kg por ≥3 meses. A hipertricose ocorreu em 11/18 (61,1 %), com pelos finos e discretamente pigmentados em face, membros, abdome, dorso e pernas, sem virilização, sem avanço de idade óssea e sem elevação de andrógenos. O quadro regrediu após suspensão e recorreu em um caso após reintrodução da vosoritida.

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) e pela lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), em 28 de junho de 2025. Essas informações estão apresentadas no Quadro 2 a seguir.

Quadro 2. Custo unitário do medicamento vosoritida.

Medicamento	Apresentação	Custo (por frasco) (PMVG 18%)[a]	Custo (por frasco) praticado em compras públicas[b]	Custo (por frasco) proposto pelo fabricante (demandante externo)
Vosoritida PO LIOF SOL INJ SC	0,4 mg	R$ 4.216,48	R$ 2.956,30	R$ 2.484,71
	0,56 mg			
	1,2 mg			

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** PMVG 18%: Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS de 18%; LIOF: Liofilizado; SOL: Solúvel; INJ: injetável; SC: subcutâneo. **Notas:** [a]Extraído da lista da CMED atualizada em 28 de junho de 2025. [b]Preço unitário de menor valor das compras realizadas no ano de 2025, códigos 485300 e 485301, obtido via Painel de Preços, nas concentrações de 0,56mg e 0,4mg.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

relatório preliminar

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta "O medicamento vosoritida é efetivo e seguro para promover o crescimento linear em comparação à não utilização da terapia (cuidado padrão ou placebo) em crianças a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas?", elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no Quadro 3. Os métodos do PTC são apresentados no **Apêndice 1.**

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Crianças a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia molecularmente confirmada (variante *FGFR3*) com epífises abertas
Intervenção	Vosoritida
Comparador	Cuidado padrão[a] ou placebo
Desfechos (*Outcomes*)	Primários: Velocidade anual de crescimento (VCA) Proporcionalidade corporal (relação tronco/pernas) Mudança no escore Z de altura Secundários: Redução de cirurgia corretiva Qualidade de vida Mortalidade Segurança (eventos adversos totais e graves, eventos adversos emergentes de tratamento)
Tipo de estudo (*Study type*)	Revisão sistemática com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados ou não randomizados

[a]Cuidado padrão: manejo interdisciplinar direcionado para as comorbidades.
Fonte: Elaboração própria.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Após o processo de triagem dos artigos recuperados na busca **(Apêndice 2 e 3)**, seis publicações foram incluídas na síntese de evidências, referentes a dois ensaios clínicos com segmentos *open label*, cada uma abordando diferentes desfechos e/ou períodos de seguimento dos pacientes. Estudos de mundo real foram considerados relevantes e incluídos nas evidências adicionais, e estão descritos no tópico 6.6.

Dentre as publicações incluídas, apenas uma (Savarirayan et al., 2024a)[24], um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 2, incluiu participantes a partir de 2 anos, conforme definição da PICOS. As demais incluíram participantes a partir de 5 anos de idade. As principais características dos estudos incluídos estão descritas abaixo e estão apresentadas no Quadro 4**.** A avaliação do risco de viés das publicações também está apresentada no Quadro A9 e A10, **Apêndice 4.**

Savarirayan et al. (2019)[25] publicaram os resultados de um estudo de fase 2 de determinação de dose (24 meses; NCT02055157) e um estudo de extensão subsequente aberto (42 meses; NCT02724228), em crianças de 5 a 14 anos com diagnóstico de acondroplasia confirmado por teste genético. No estudo de escalonamento de dose, 35 crianças foram incluídas em quatro coortes sequenciais para receber doses diárias subcutâneas de vosoritida de 2,5 µg/kg (coorte 1), 7,5 µg/kg (coorte 2), 15,0 µg/kg (coorte 3) e 30,0 µg/kg (coorte 4). Para o estudo de extensão foram inscritos 30 participantes, sendo que os pacientes continuaram a receber suas doses pré-atribuídas de vosoritida de 15,0 µg/kg ou 30,0 µg/kg em uma administração subcutânea uma vez ao dia. Pacientes das coortes 1 e 2 do estudo inicial tiveram suas doses escalonadas para 15,0 µg/kg antes de entrarem na extensão; e os pacientes das coortes 3 e 4 continuaram a

Relatório preliminar

receber suas doses iniciais de 15,0 µg/kg ou 30,0 µg/kg, respectivamente. O desfecho primário foi a segurança; os secundários foram a variação em relação ao valor basal na Velocidade de Crescimento Anual (VCA; cm/ano), nos escore Z de altura e na Proporcionalidade dos Segmentos Corporais.

Savarirayan et al. (2024a)[24] publicaram os resultados de um ensaio clínico de fase 2, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com crianças com diagnóstico clínico de acondroplasia confirmado por teste genético com menos de 60 meses de idade, e que haviam completado um estudo de monitoramento do crescimento pré-tratamento ou período de observação. Essa etapa foi realizada em 16 hospitais (Austrália, Japão, Reino Unido e Estados Unidos) e as crianças foram alocadas em três coortes sequenciais com base na idade no momento da triagem: 24–59 meses (coorte 1); 6–23 meses (coorte 2); e 0–5 meses (coorte 3). Participantes, cuidadores, investigadores e o patrocinador estavam cegos quanto à alocação do tratamento. O desfecho primário foi a segurança e tolerabilidade, avaliada em todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do estudo. Os desfechos secundários foram as alterações no escore Z de altura ou comprimento corporal, na VCA, e na proporção entre os segmentos superior e inferior do corpo, todos medidos da avaliação basal até a semana 52. Foram utilizados também o Questionário de Qualidade de Vida para Bebês e Crianças Pequenas (*Infant Toddler Quality of Life Questionnaire* - ITQoL), a Medida de Independência Funcional para Crianças II (*Wee Functional Independence Measure II* - WeeFIM II, versão 6.4) e as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil e de Crianças Pequenas (Terceira Edição; *Bayley-III Scales of Infant and Toddler Development* - BSID-III) para avaliar as mudanças na qualidade de vida relacionada à saúde e na independência funcional. Este ensaio foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o código NCT03583697.

Savarirayan et al. (2020)[22] descreveram os resultados do estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico (estudo 111-301; NCT03197766), que comparou a administração subcutânea diária de vosoritida, na dose de 15,0 µg/kg, com placebo em crianças com acondroplasia confirmadas com teste genético cujas epífises estavam abertas. O critério de elegibilidade foram crianças entre 5 e menos de 18 anos, que haviam completado pelo menos seis meses de um estudo de monitoramento do crescimento pré-tratamento e eram ambulatoriais. Foram excluídos pacientes com evidência radiográfica de fechamento das placas de crescimento, cirurgia óssea planejada, apneia do sono grave não tratada e outras condições médicas ou tratamentos conhecidos por afetar o crescimento. Esse ensaio foi realizado em hospitais de 24 centros de pesquisa em sete países (Austrália, Alemanha, Japão, Espanha, Turquia, Estados Unidos e Reino Unido). Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1 para receber vosoritida (n=60) ou placebo (n=61) durante o período de tratamento de 52 semanas, administrado por injeções subcutâneas diárias em domicílio, por cuidadores treinados. Avaliações clínicas completas eram realizadas em cada visita, incluindo sinais vitais e medidas antropométricas. O desfecho primário de eficácia do estudo foi VCA em 52 semanas. Entre os desfechos de interesse avaliados no estudo e descritos na publicação estão: alteração em relação ao valor basal no escore Z de altura e na proporção entre os segmentos superior e inferior do corpo e segurança.

Savarirayan et al. (2021)[26] publicaram os resultados da extensão aberta do estudo de fase 3 (111-301), para apresentar a eficácia e a segurança da vosoritida aos dois anos de tratamento. Após a conclusão do estudo controlado

Relatório preliminar

por placebo, 119 crianças (n = 58 do grupo vosoritida e n = 61 do grupo placebo) foram incluídas no estudo de extensão, no qual todos os participantes receberam vosoritida na dose de 15,0 µg/kg/dia. Essa publicação apresenta os dados de 2 anos de tratamento para as crianças inicialmente randomizadas para vosoritida e 1 ano de tratamento para as crianças que migraram do placebo. No momento da análise, havia medidas de altura para 44/58 (vosoritida original) e 47/61 (inicialmente placebo). Os autores atribuem as perdas à pandemia de Covid-19. Foram descritos na publicação os resultados para os desfechos: VCA, alteração em relação ao valor basal no escore Z de altura e na proporção entre os segmentos superior e inferior do corpo e segurança.

Savarirayan et al. (2025)[27] descreve os resultados da extensão de mais de 4 anos de acompanhamento do estudo de fase 3. Foram descritos os resultados para os desfechos: VCA, alteração em relação ao valor basal no escore Z de altura e na proporção entre os segmentos superior e inferior do corpo e segurança. As comparações de crescimento utilizaram dois controles externos complementares. O estudo CLARITY, uma coorte retrospectiva de história natural de crianças com acondroplasia não tratadas, foi usado para avaliar o benefício incremental da vosoritida em relação ao curso esperado da doença. Paralelamente, os escores Z também foram referenciados às curvas CDC, permitindo estimar o grau de aproximação ao padrão de estatura média. Essa combinação permitiu interpretar o efeito do tratamento tanto em comparação à história natural quanto ao crescimento típico da população geral.

Por fim, Savarirayan et al. (2024b)[28] publicaram a avaliação do impacto do tratamento com vosoritida na qualidade de vida das crianças com acondroplasia, a partir dos resultados da extensão de mais de 4 anos do estudo de fase 3. Neste estudo foi utilizado o instrumento *Quality of Life of Short Stature Youth* (QoLISSY) para avaliar a Qualidade de Vida Relacionado à Saúde (HRQoL). Foram aplicadas as versões para relato de cuidadores (a partir dos 4 anos de idade) e para autorrelato (a partir dos 8 anos), e incluiu três domínios centrais (físico, social e emocional), e cinco domínios adicionais (enfrentamento, crenças, tratamento, expectativas futuras e efeitos nos pais). As crianças e/ou seus cuidadores completaram o QoLISSY na linha de base e a cada seis meses. Na linha de base, apenas a versão para cuidadores foi administrada a todos os participantes.

Quadro 4. Características dos estudos incluídos.

Estudo/ Acrônimo	Delineamento	Vosoritida (dose)	Grupo vosoritida	Idade vosoritida	Grupo comparador	Idade comparador	Desfechos reportados no estudo
Savarirayan e colaboradores (2019) [25]	Estudo de fase 2, aberto, com coorte sequencial (24 meses) + extensão (42 meses)	Coorte 1: 2,5 µg/kg, Coorte 2: 7,5 µg/kg, Coorte 3: 15,0 µg/kg, Coorte 4: 30,0 µg/kg,	Coorte 1: n=8 (3 M, 5 F) Coorte 2: n=8 (5 M, 3 F) Coorte 3: n=10 (4 M, 6 F) Coorte 4: n=9 (4 M, 5 F n=35 (16 M, 19 F)	Coorte 1: 7,3 ± 1,6 anos Coorte 2: 8,3 ± 2,2 anos Coorte 3: 8,0 ± 1,6 anos Coorte 4: 6,9 ± 1,2 anos Geral: 7,6 ± 1,7 anos Faixa etária: 5-11 anos	Sem comparador (linha de base dos próprios participantes como comparador)	-	Evento adverso, evento adverso grave, VCA (cm/ano), escore Z de altura e proporcionalidade dos segmentos corporais

Relatório preliminar

Savarirayan e colaboradores (2024a) [24]	Estudo de fase 2, duplo-cego, randomizado (52 semanas)	30,0 µg/kg para lactentes de 0–23 meses 15,0 µg/kg para crianças de 24–59 meses	n=32 (17 M, 15 F) n para 24 a 59 meses: 15 (7 M, 8 F)	Coorte 1: 24–59 meses, Coorte 2: 6–23 meses, Coorte 3: 0–5 meses	Placebo n=32 (13 M, 19 F) n para 24 a 59 meses: 16 (7 M, 9 F)	Menor de 5 anos	VCA (cm/ano), escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, evento adverso e evento adverso grave e tolerabilidade,
Savarirayan e colaboradores (2020) [22]	Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego (52 semanas)	15,0 µg/kg	n=60 (31 M, 29 F)	5-18 anos	Placebo n=61 (35 M, 28 F)	5-18 anos	VCA (cm/ano), escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, evento adverso, evento adverso grave e tolerabilidade
Savarirayan e colaboradores (2021) [26]	Estudo de fase 3, open label (2 anos)	15,0 µg/kg	n=44 (vosoritida original) n=47 (inicialmente placebo)	Iniciaram no estudo de fase 3 entre 5-18 anos	Sem comparador	-	VCA (cm/ano), escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, evento adverso, e evento adverso grave
Savarirayan e colaboradores (2025)	Estudo de fase 3, open label (>4,5 anos)	15,0 µg/kg	n=111	Iniciaram no estudo de fase 3 entre 5-18 anos	Sem comparador (comparador externo que variam conforme desfecho: estudo CLARITY, curvas de crescimento CDC e estudo observacional 111-901 + braço placebo do estudo 111-301)	-	Evento adverso, evento adverso grave, tolerabilidade, VCA (cm/ano), escore Z de altura e proporcionalidade dos segmentos corporais
Savarirayan e colaboradores (2024b)	Estudo de fase 3, open label (4,5 anos)	15,0 µg/kg	n=119	Iniciaram no estudo de fase 3 entre 5-18 anos	Sem comparador	-	Qualidade de Vida de Jovens com Baixa Estatura (QoLISSY)

Fonte: elaboração própria.

Foram localizados resultados para todos os desfechos primários definidos na PICOS: VCA, Proporcionalidade corporal e mudança no escore Z de altura. Entre os desfechos secundários, foram encontrados estudos que apresentaram resultados de qualidade de vida e segurança. O desfecho redução da necessidade de cirurgia corretiva não foi abordado em nenhum dos estudos incluídos. Da mesma forma, nenhum estudo considerou a mortalidade como desfecho específico. As informações relacionadas a óbitos serão apresentadas no contexto do desfecho de segurança.

6.2. Efeitos desejáveis

6.2.1. Velocidade de crescimento anual

Faixa etária de ≥ 2 anos

Relatório preliminar

Savarirayan et al. (2024a)[24] apresentou os únicos dados de ensaios clínicos que incluem crianças de 2 a 4 anos, uma vez que os demais incluem apenas crianças ≥ 5 anos. Considerando a amostra total do estudo (0 a 59 meses), o grupo vosoritida apresentou um ganho na VCA de 0,78 cm/ano (IC 95% 0,02 a 1,54) em relação ao grupo placebo. Considerando os participantes com 24-59 meses, a diferença na média dos mínimos quadrados entre intervenção e placebo foi de 1,10 cm/ano (IC 95% 0,13 a 2,07).

Faixa etária ≥ 5 anos

No estudo de fase 2 (escalonamento e extensão), Savarirayan et al. (2019)[25] demonstraram, aos 6 meses de tratamento, aumentos na VCA em relação a linha de base na Coorte que recebeu 15,0 µg/kg de 2,01 cm/ano (IC 95%: 0,58-3,44). Entre os pacientes que receberam 15 µg/kg, a velocidade média entre 30 – 42 meses foi de 5,51 cm/ano, correspondendo a um aumento de +1,46 cm/ano em relação ao basal (IC 95% –0,15 a 3,07). A idade óssea progrediu normalmente em todas as coortes até os 36 meses e durante o estudo de extensão.

Na faixa etária maior que 5 anos, Savarirayan et al. publicaram 3 estudos de seguimento da fase 3 com acompanhamento da VCA (2020[22], 2021[26] e 2025[27]):

Savarirayan et al. (2020)[22], no estudo de fase 3 com 52 semanas de tratamento, registraram aumento na VCA nos pacientes tratados com vosoritida de 1,57 cm/ano (IC 95%: 1,22–1,93, com um valor p bicaudal <0,0001) em comparação com o placebo. Referente aos subgrupos avaliados (sexo, idade, estágio de Tanner, estratos [combinação de sexo + Tanner], categoria de escore Z de altura e categoria de velocidade de crescimento anualizada), os resultados das análises também apresentaram mudança em relação à linha de base na VCA e todas as estimativas da diferença média entre os grupos de tratamento favoreceram a vosoritida com todos os intervalos de confiança de 95% sobrepostos.

Em seguimento ao estudo de fase 3, Savarirayan et al. (2021)[26], extensão até 104 semanas, foi publicado o registro do aumento da VCA nos participantes tratados com vosoritida desde o início do estudo. As crianças tratadas com vosoritida aumentaram de 5,39 (DP 1,87) cm/ano após 52 semanas de tratamento para 5,52 (DP 1,77) cm/ano ao final de 104 semanas. No entanto, nos participantes que inicialmente receberam placebo e migraram para o tratamento com vosoritida no estudo de extensão, a VCA evoluiu de 3,81 (DP 1,31) cm/ano na semana 52 para 5,43 (DP 2,03) cm/ano após um ano de uso da medicação (semana 104). Esse resultado dos participantes que migraram para o tratamento com vosoritida se assemelhou ao efeito inicial observado no braço vosoritida no início do tratamento do estudo randomizado. As análises de sensibilidade, com imputação dos dados faltantes, produziram estimativas consistentes com aquelas derivadas apenas dos dados observados. Isso sugere a estabilidade dos resultados, mas não elimina limitações importantes, como perdas decorrentes da pandemia e a ausência de controle a partir da randomização inicial.

Em outro estudo de seguimento de longo prazo de Savarirayan et al. (2025)[27] descreveram que a VCA das crianças tratadas com vosoritida aproxima-se da de crianças de estatura média (dados do CDC) antes da puberdade, sendo consistentemente superior à da população com acondroplasia não tratada (estudo CLARITY). Até os 15 anos, o

Relatório preliminar

crescimento anual tratado foi significativamente maior que o não tratado (exceto para meninas de 5 anos). À medida que o crescimento diminui com a idade, a diferença entre os grupos tratado e não tratado diminui e os valores de p deixam de ser <0,05. As análises aos 6 e 12 meses mostram uma correlação negativa forte entre a velocidade de crescimento basal e o ganho após o tratamento ($r = -0,68$ e $r = -0,70$; $p < 0,0001$). Isso significa que crianças que crescem menos antes do tratamento tendem a apresentar os maiores ganhos após iniciar vosoritida. Independentemente da velocidade de crescimento anualizada basal, seja ≤3,5 cm/ano, >3,5 a ≤4,5 cm/ano ou >4,5 cm/ano, todas as crianças tratadas com vosoritida no estudo de extensão convergiram, após um ano de tratamento contínuo, para uma velocidade anualizada semelhante, variando entre 5,41 e 5,82 cm/ano, o que indica um padrão de resposta consistente entre as diferentes coortes basais. O estudo estimou, para cada idade entre 6 e 16 anos, a diferença anual na velocidade de crescimento entre crianças tratadas e não tratadas. A média dessas diferenças foi de 1,84 ± 0,38 cm/ano em meninos e 1,44 ± 0,63 cm/ano em meninas. Isso representaria um ganho adicional estimado em altura de 20 cm para meninos e 16 cm para meninas ao longo do período de 11 anos em comparação com a acondroplasia não tratada.

De modo geral, o único estudo que inclui crianças de 2 a 4 anos apresenta os resultados sugerem evidência estatística de benefício da vosoritida no subgrupo que inclui pacientes acima de 2 anos. Assim, há um sinal de benefício, mas sustentado por uma base pouco robusta. Para a população com ≥5 anos, os dados são coerentes ao longo de diferentes desenhos (fase 2, fase 3 e extensões), indicando a possibilidade de benefícios clínicos a longo prazo, com valor maior especialmente para crianças com crescimento mais lento inicialmente. Ainda assim, é importante reconhecer que as extensões não controladas reduzem a capacidade de estabelecer inferência causal nos acompanhamentos mais prolongados, que as populações estudadas são pequenas e sofreram perdas relevantes durante a pandemia e que as comparações externas e não randomizadas permanecem suscetíveis a vieses de confusão.

6.2.2. Escore Z de altura

Faixa etária ≥ 2 anos

Savarirayan et al. (2024a)[24] apresentou os únicos dados que incluem crianças de 2 a 5 anos incompletos, uma vez que os demais incluem apenas crianças ≥ 5 anos. Considerando a amostra total do estudo (0 a 59 meses), mostraram, ao final de 52 semanas, um ganho médio ajustado em mínimos quadrados de 0,25 (IC 95% −0,02 a 0,53) na mudança do escore Z de altura do grupo vosoritida em relação ao grupo placebo. Para a população de 2 a 4 anos, essa diferença foi de 0,33 (IC 95% 0,00 a 0,67)

Faixa etária ≥5 anos

No estudo de fase 2, Savarirayan et al. (2019)[25] observou-se aumentos nos escore Z de altura dependentes da dose nos pacientes que receberam até 15,0 µg/kg durante 6 meses; aqueles que receberam a dose de 30,0 µg/kg apresentaram um aumento semelhante ao observado com a dose de 15,0 µg/kg. Na coorte que recebeu 15,0 µg/kg, o tratamento com vosoritida resultou em aumento médio dos escores-Z de altura até os 42 meses em relação ao valor basal de 1,03 ± 0,57.

Relatório preliminar

No estudo de fase 3, Savarirayan et al. (2020)[22] demonstraram diferença média dos mínimos quadrados entre vosoritida e placebo na 52ª semana de +0,28 a favor da vosoritida (IC 95%: 0,17–0,39), demonstrando um efeito estatisticamente significativo em favor da vosoritida ($p < 0,0001$). Os resultados das análises de subgrupos mostraram que todas as estimativas da diferença média entre os grupos de tratamento foram maiores ou iguais a zero, e os intervalos de confiança de 95% foram sobrepostos.

Savarirayan et al. (2021)[26], no estudo de extensão da fase 3 (104 semanas), demonstraram alteração na estatura semelhante no primeiro ano de tratamento, 1,73 cm, e no segundo ano de tratamento, 1,79 cm, ao comparar diretamente o grupo tratado com o grupo não tratado (considerando o período placebo e um ano adicional do estudo observacional anterior ao início do estudo randomizado controlado). O ganho adicional de estatura ao longo do período de tratamento de dois anos foi de 3,52 cm a mais do que nas crianças não tratadas, uma diferença estimada de 3,34 cm (IC 95%: 2,76–3,93). A diferença média dos mínimos quadrados no escore Z de altura foi de +0,44 (IC 95%: 0,25 a 0,63).

No estudo de fase 3 de longo prazo, Savarirayan et al. (2025)[27], o tratamento com vosoritida resultou em melhora sustentada no escore Z de altura, tanto quando calculado em relação à população com acondroplasia não tratada (CLARITY) quanto quando referenciado às curvas de estatura média (CDC). Observou-se um aumento progressivo ao longo de até 4,5 anos, com mudança média de 0,89 DP aos 3 anos e 1,28 DP aos 4,5 anos quando referenciado ao CLARITY. As análises baseadas nas curvas CDC mostraram melhora semelhante em direção à estatura média, embora com valores absolutos menores (0,59 DP aos 3 anos e 0,91 DP aos 4,5 anos), refletindo a diferença entre os padrões de referência. Análises transversais realizadas aos 3 anos, comparando diretamente participantes tratados com vosoritida e controles externos não tratados da mesma faixa etária, mostraram um ganho médio de 5,75 cm (IC95%: 4,93 a 6,57; $p < 0,0001$). Também foi observado um aumento significativo no escore Z de altura em relação à estatura média, de 0,82 DP (IC95%: 0,68 a 0,95; $p < 0,0001$), sugerindo que o crescimento adicional refletiu um efeito terapêutico do vosoritida, e não apenas a progressão natural do crescimento.

Da mesma forma que para VCA, há sinal de benefício, mas sustentado por evidência limitada para 2–4 anos. Para crianças ≥5 anos, o conjunto de evidências sugere um benefício consistente e sustentado da vosoritida sobre o escore Z de altura. Os resultados convergem para um aumento progressivo ao longo do tempo, sugerindo um efeito terapêutico além do crescimento esperado na acondroplasia. No entanto, a magnitude desse efeito deve ser interpretada com cautela devido às limitações do estudo.

6.2.3. Crescimento proporcional dos segmentos corporais

Faixa etária ≥ 2 anos

Savarirayan et al. (2024a)[24], no ECR de fase 2, também mostraram uma diferença média ajustada entre os grupos vosoritida e placebo de −0,07 (IC 95% −0,17 a 0,04), da linha de base até a semana 52, na análise para todas as idades incluídas no estudo. Para a população de 2 a 4 anos, a diferença foi de −0,06 (IC 95% −0·20 a 0,09). Não foram

Relatório preliminar

evidenciados crescimento esquelético desproporcional, aceleração da idade óssea ou morfologia óssea anormal nos participantes tratados com vosoritida.

Faixa etária ≥5 anos

Savarirayan et al. (2019)[25], no estudo fase 2, demonstraram crescimento proporcional entre os segmentos do corpo superior e inferior até o mês 42 para os pacientes que fizeram uso de 15,0 µg/kg do medicamento. Não houve alterações clinicamente relevantes na proporção entre os segmentos corporais.

No estudo de fase 3, Savarirayan et al. (2020)[22] registraram diferença média dos mínimos quadrados na mudança entre vosoritida e placebo na semana 52 de −0,01 (IC 95%: −0,05-0,02), sem significância estatística (p = 0,51). Os autores relatam também que as mudanças em relação à linha de base nas proporções corporais dos membros, incluindo membros inferiores, superiores e envergadura do braço, também não mostraram diferença.

Em Savarirayan et al. (2021)[26] a análise ajustada mostrou uma diferença média dos mínimos quadrados de –0,05 (IC 95%: –0,09 a –0,01) na semana 104, considerando como grupo não tratado dados do período placebo e um ano adicional do estudo observacional anterior ao início do estudo randomizado controlado. Como valores negativos representam melhora na proporcionalidade (redução da desproporção típica da acondroplasia), esse achado sugere que o tratamento está associado a uma ligeira melhora proporcional do crescimento dos segmentos corporais quando comparado ao grupo não tratado.

No estudo de seguimento da fase 3 a longo prazo, Savarirayan et al. (2025)[27] demonstraram que as médias (DP) da razão entre o segmento superior e inferior do corpo aos 3 anos de tratamento, para cada um dos três grupos etários na linha de base (≥5 a <8, ≥8 a <11, e ≥11 anos), foram de –0,15 (DP 0,11; IC 95% -0,18 a -0,11), –0,08 (DP 0,10; IC 95% -0,12 a -0,05) e –0,06 (DP 0,11; IC 95% -0,10 a -0,01), respectivamente. Aos 4,5 anos, as médias das mudanças em relação à linha de base foram de –0,18 (DP 0,16; IC 95% -0,26 a -0,10), –0,08 (DP 0,31; IC 95% -0,30 a -0,14) e –0,03 (DP 0,12; IC 95% -0,14 a -0,08), respectivamente. Análises longitudinais comparativas foram também conduzidas para avaliar a mudança na proporcionalidade do segmento corporal superior/inferior em todos os participantes, com uma avaliação aos 3 anos feita em meninas com menos de 11 anos e meninos com menos de 12 anos (n = 48). Essa avaliação mostrou que a diferença média dos quadrados mínimos aos 3 anos foi de –0,09 (IC 95%: –0,15 a –0,02) a favor da vosoritida. A mudança média dos quadrados mínimos na população tratada foi de –0,15 (IC 95%: –0,19 a –0,11), enquanto na população não tratada (estudo observacional 111-901 e do braço placebo do estudo 111-301) foi de –0,06 (IC 95%: –0,11 a –0,01).

Para crianças de 2 a 4 anos, não há evidência robusta de melhora ou piora relevante na proporcionalidade. No conjunto, os dados sugerem que a vosoritida, em crianças ≥5 anos, mantém a proporcionalidade do crescimento e pode promover uma melhora leve da desproporção ao longo do tempo, sem evidência de dano estrutural. Contudo, o tamanho do efeito sobre proporcionalidade é pequeno e sua interpretação deve considerar as limitações metodológicas dos estudos de seguimento.

Relatório preliminar

6.2.4. Qualidade de vida

Faixa etária ≥ 2 anos

No ECR de fase 2, o tratamento com vosoritida não levou a diferenças significativas em relação ao tratamento com o placebo referente à qualidade de vida relacionada à saúde da linha de base até a semana 52 (Savarirayan et al., 2024a)[24].

Faixa etária ≥5 anos

No estudo de fase 3, Savarirayan et al. (2020)[22] não observaram diferença clinicamente significativa na mudança em relação à linha de base entre os grupos placebo e vosoritida em qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelos instrumentos PedsQL e QoLISSY, ou na independência funcional, avaliada pela *Functional Independence Measure* para crianças (WeeFIM), após a conclusão do período de 52 semanas do estudo.

Já no estudo de seguimento da fase 3 a longo prazo, Savarirayan et al. (2024b)[28] analisaram a avaliação da qualidade de vida dos participantes (n=119) após uma média (±DP) de 4 ± 0,78 anos de tratamento. Após 3 anos de tratamento, a análise das respostas do *QoLISSY* indicou uma média (±DP) de aumento na qualidade de vida global a partir do relato dos cuidadores de 3,25 ± 15,48 e do autorrelato das crianças de 5,43 ± 17,74. O domínio físico, que apresentou o maior impacto, mostrou média (±DP) de melhora de 5,99 ± 19,41 no relato dos cuidadores e de 6,32±20,15 no relato das crianças, sendo ainda mais evidentes no subgrupo com ganho de estatura significativo (≥1 DP no escore Z), com aumentos de 11,36 ± 19,51 e 8,48 ± 21,83, respectivamente. No domínio social, também houve aumento, sendo de 2,85 ± 18,29 para os cuidadores e 6,76 ± 22,64 para as crianças, alcançando 5,84 ± 15,45 e 9,79 ± 22,80 no subgrupo com maior ganho de altura. Entre as crianças que apresentaram melhora na proporcionalidade corporal, definida por redução superior a 0,2 na razão tronco-pernas, observaram-se ganhos percebidos principalmente pelos cuidadores. No domínio social, os cuidadores relataram uma leve melhora, com aumento médio de 1,88 pontos, enquanto as próprias crianças não perceberam benefício, apresentando variação média negativa de –0,77 pontos. No domínio físico, foram descritos ganhos médios de 12,67 pontos segundo os cuidadores e 10,71 pontos nas avaliações autorrelatadas. Ainda assim, esses achados devem ser interpretados com cautela, pois derivam de amostras pequenas. Outros domínios do QoLISSY não mostraram tendências claras ou consistentes.

De modo geral, os dados de qualidade de vida são limitados e não foram identificados ganhos nos seguimentos mais curtos. Há uma sugestão que, após 3 anos, o impacto do tratamento sobre qualidade de vida seja mais evidente, impulsionados pelos ganhos nos aspectos físicos e de participação social, sobretudo entre os respondedores clínicos.

6.3 Efeitos indesejáveis

6.3.1. Eventos adversos (EAs)

Cinco publicações de Savarirayan et al. (2019-2025) [22,24-27] descreveram resultados de segurança para a faixa etária maior que 5 anos.

Relatório preliminar

No estudo de fase 2, Savarirayan et al. (2019)[25], todos os participantes apresentaram algum evento adverso (EA) (35/35, 100%), sendo os de maiores frequências na dose de 15 µg/kg: reação (77%) e eritema (64%) no local da aplicação, pirexia (59%), nasofaringite (55%), tosse (45%) e infecção do trato respiratório superior (45%). No entanto, todas as reações no local da injeção foram leves (grau 1). Respostas de anticorpos antidroga foram observadas em 14 pacientes (40%); desses, metade apresentou títulos transitórios e metade manteve os títulos até o final do estudo. Anticorpos neutralizantes foram detectados em 2 pacientes, cada um em uma única avaliação. Não houve associação entre presença de anticorpos e maior frequência ou gravidade de reações de hipersensibilidade ou eventos no local da injeção. As alterações na pressão arterial e a frequência cardíaca foram leves, transitórias e assintomáticas, com exceção de um episódio hipotensivo sintomático, autolimitado, ocorrido na coorte 1. Nenhuma alteração levou à suspensão do tratamento. Dentre os eventos adversos graves (EAGs) apresentados para todas as doses (n=4, 11%), incluíram apneia obstrutiva do sono grau 3, hipertrofia das amígdalas grau 1, cisto tireoglosso grau 3 e siringomielia (syrinx) grau 3. Não foram observados eventos sugestivos de crescimento esquelético desproporcional, efeitos cardiovasculares clinicamente significativos, reações de hipersensibilidade grau ≥3 ou quadros compatíveis com anafilaxia segundo critérios NIAID/FAAN.

Em Savarirayan et al. (2024a)[24], também um estudo de fase 2, dois participantes deixaram o estudo: um do grupo vosoritida (< 6 meses) devido a óbito inicialmente reportado como síndrome da morte súbita, mas posteriormente esclarecido como decorrente de morbidades subjacentes significativas; e um do grupo placebo (coorte 2), devido à retirada voluntária. Durante o estudo, todos os participantes relataram ao menos um evento adverso, predominando reações leves e transitórias no local da injeção. O grupo vosoritida apresentou maior número absoluto de EAs, reflexo principalmente dessas reações locais. EAGs foram menos frequentes no grupo vosoritida (n=3 pacientes; 7%; redução da saturação de oxigênio, bronquiolite por vírus sincicial respiratório e síndrome da morte súbita infantil e pneumonia) do que no placebo (n=6 pacientes; 19%; epilepsia *petit mal*, autismo, gastroenterite, vômitos e infecção por vírus parainfluenza, insuficiência respiratória e fratura de crânio e otite média). Entre os eventos de interesse especial, fraturas ocorreram em proporções semelhantes entre os grupos, e episódios de apneia obstrutiva do sono (n=3) não resultaram em piora nos índices de sono. Não foram observadas reações de hipersensibilidade grau ≥3, e as alterações cardiovasculares pós-dose foram leves, transitórias e majoritariamente assintomáticas, com ocorrência semelhante ou maior no grupo placebo. Cerca de 19% (n=8) das crianças tratadas desenvolveram anticorpos antidroga, todos sem capacidade neutralizante e sem impacto identificado na segurança, eficácia ou farmacocinética.

Savarirayan et al. (2020)[22] relataram que a maioria dos EAs emergentes do tratamento foi leve e não houve outros relatos relacionados à segurança durante as 52 semanas de seguimento. As reações no local da injeção foram os eventos mais frequentemente registrados tanto no grupo intervenção quanto no grupo placebo, sendo todas não graves e transitórias. Alterações transitórias da pressão arterial ocorreram em proporções semelhantes nos grupos vosoritida e placebo, quase sempre de forma assintomática. Um episódio de hipotensão sintomática foi relatado no grupo vosoritida, relacionado a um movimento súbito e resolvido espontaneamente, sem necessidade de intervenção. Quanto

Relatório preliminar

aos EAGs, nove eventos foram relatados em sete pacientes: quatro pacientes no grupo placebo apresentaram apendicite grau 3, hipertrofia adenoide grau 3, dispneia grau 2, aumento da pressão intracraniana grau 3 e compressão da medula espinhal grau 3; e três pacientes no grupo vosoritida apresentaram influenza grau 3, fratura do rádio grau 3, hipertrofia adenoide grau 2 e síndrome da apneia do sono grau 3. Nenhum dos eventos adversos graves foi considerado pelo investigador como relacionado ao medicamento e não houve óbitos. Também não foram observados EAs relacionados ao crescimento esquelético desproporcional. Quanto à imunogenicidade, 42% (n=25) dos pacientes apresentaram anticorpos antidroga totais ao longo do estudo, porém nenhum anticorpo neutralizante foi detectado. A presença de anticorpos não se associou à eficácia (velocidade de crescimento), nem ao aumento de hipersensibilidade ou reações locais.

No estudo de seguimento de 104 semanas, Savarirayan et al. (2021)[26] não registraram novos EAs relacionados à vosoritida durante o período de dois anos de tratamento. A maioria dos EAs foi leve e transitória, predominando reações no local da injeção, e nenhum EAGs foi atribuído ao medicamento.

No estudo de seguimento da fase 3 de longo prazo, Savarirayan et al. (2025)[27], o EA mais comum foi a nasofaringite (0,3 eventos por pessoa/ano). No entanto, nenhuma sequela de longo prazo foi observada relacionada às injeções diárias. EAGs ocorreram em 22 participantes (18,5%) e foram geralmente atribuídos à condição de base e não houve óbito durante o monitoramento do tratamento. No entanto, convém ressaltar que nessa etapa do estudo, um participante (0,8%) descontinuou o uso da vosoritida devido a um EAG relacionado ao tratamento (cifoescoliose cervicotorácica não resolvida), outro desenvolveu caso de *geno varo* relacionado ao tratamento, atribuído ao crescimento e ao dano articular subjacente decorrente da acondroplasia e sete (5,9%) sofreram fraturas traumáticas, porém continuaram o tratamento com vosoritida durante o processo de recuperação, sem complicações.

O conjunto de evidências disponíveis sugere que a vosoritida apresenta um perfil de segurança globalmente aceitável em crianças com acondroplasia, com EAs em sua maioria leves e esperados para um fármaco biológico injetável. Há, contudo, incertezas residuais em longo prazo, especialmente no que se refere a eventos ortopédicos e à imunogenicidade cumulativa.

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos encontrados com o tratamento com vosoritida em crianças com acondroplasia cujas epífises encontravam-se abertas sugerem efeito favorável para os desfechos avaliados, porém acompanhados de incertezas relevantes.

Em relação aos efeitos desejáveis, os resultados para crianças ≥5 anos são consistentes ao longo de diferentes desenhos (fase 2, fase 3, extensões e estudo de mundo real) e apontam, de forma convergente, para a possibilidade de aumento na velocidade de crescimento anual e melhora progressiva no escore z de altura ao longo do tempo. Contudo, embora estatisticamente significativos em algumas análises, esses achados devem ser interpretados com cautela, pois derivam de estudos com amostras pequenas, seguimentos mais longos sem controle randomizado e comparadores

Relatório preliminar

externos suscetíveis a vieses de confusão. A magnitude dos efeitos observados também varia entre estudos e, em alguns casos, apresenta intervalos de confiança amplos, o que reduz a precisão das estimativas. Para a faixa etária de 2 a 4 anos, a base de evidências é ainda mais limitada: existe apenas um EC que inclui esse subgrupo.

No que concerne ao crescimento proporcional, os dados disponíveis indicam ausência de piora da desproporção típica da acondroplasia e, em alguns seguimentos mais longos, sugerem pequena melhora. A qualidade de vida apresenta evidência limitada. Os estudos de curto prazo não identificaram diferenças relevantes entre vosoritida e placebo, e os achados positivos relatados em seguimentos mais prolongados derivam de amostras pequenas, sem controle e com grande variabilidade, o que dificulta estabelecer relação causal.

Quanto aos efeitos indesejáveis, o perfil de segurança observado até o momento sugere predominância de eventos adversos leves, principalmente reações locais e infecções respiratórias comuns à faixa pediátrica. Eventos adversos graves foram relatados, mas em sua maioria atribuídos à condição de base e raramente ao tratamento. Ainda assim, há incertezas importantes: a ocorrência de eventos ortopédicos potencialmente relacionados ao medicamento, embora rara, requer monitorização contínua, assim como a imunogenicidade relativamente frequente, cujos impactos em longo prazo permanecem desconhecidos.

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis caracteriza-se por sinais de potencial benefício, acompanhados de incerteza substancial, especialmente em faixas etárias mais jovens e em seguimentos prolongados. Assim, embora o conjunto de evidências sugira uma direção favorável, sua solidez é limitada, e as conclusões devem ser tomadas com prudência, reconhecendo as restrições metodológicas e a necessidade de vigilância continuada no uso clínico.

6.5 Evidências adicionais

Além dos estudos descritos, a busca na literatura recuperou um estudo que aborda o uso de vosoritida em pacientes menores de dois anos e quatro estudos de mundo real que avaliam o uso de vosoritida em pacientes com idade ≥2 ou ≥3 anos, além de uma série de casos brasileira com informações relevantes sobre hipertricose.

O estudo de Savarirayan et al. (2024a)[24] foi o único ensaio clínico a incluir crianças de 24–59 meses, mas também a incluir coortes de pacientes de 6 a 23 meses e 0 a 5 meses. Apesar de não fazer parte do escopo PICOS, os resultados referentes a esta faixa etária serão descritos nesta seção. Tal abordagem considera a incerteza sobre o impacto real da tecnologia no tratamento da acondroplasia, a aprovação em bula para esta população, e a inclusão desta faixa etária na pergunta de pesquisa do demandante externo. O desenho desse estudo foi descrito no tópico de caracterização dos estudos incluídos.

Para a coorte de 0 a 5 meses (n=9 na vosoritida e n=8 no placebo), a diferença na média dos mínimos quadrados entre intervenção e placebo pra VCA foi de 0,79 (IC 95% −1,08 a 2,67). Nesta coorte, a mudança do escore Z de altura foi de +0,23 (IC 95% −0,45 a 0,91) e a alteração na proporcionalidade corporal foi de 0,03 (IC 95% −0,27 a 0,32). Já a coorte de 6 a 23 meses (n=8 em ambos os grupos) apresentou uma diferença na média dos mínimos quadrados para

Relatório preliminar

VCA de 0,63 (IC 95% −0,60 a 1,87). A mudança no escore Z de altura foi de +0,21 (IC 95% −0,37 a 0,79) e a alteração na proporcionalidade corporal foi negativa: -0,21 (IC 95% −0.42 a 0,00).

O medicamento nas coortes pediátricas mais jovens (0 a 23 meses) mostrou uma tendência a um aumento modesto e não significativo na VCA e no escore Z de altura. A coorte de 6 a 23 meses apresentou um potencial ligeiro benefício na proporcionalidade corporal. Os autores reportam uma melhora no crescimento craniofacial em participantes tratados com vosoritida na coorte de 0 a 5 meses. Este achado sugere um potencial benefício clínico de longo prazo, como a redução na necessidade de tratamentos ortodônticos corretivos e cirurgia craniofacial, frequentemente requeridos em indivíduos com acondroplasia. No entanto, estes dados devem ser interpretados com cautela, uma vez que o estudo possui natureza meramente descritiva e não incorporou controle para o erro Tipo I. Consequentemente, as observações não podem ser consideradas estatisticamente definitivas para estabelecer causalidade.

O estudo de mundo real de Cormier-Daire et al. (2025)[29] apresentou os resultados de um programa de acesso precoce (EAP) na França ao tratamento com vosoritida na dose diária subcutânea de 15 µg/kg em crianças com 5 anos ou mais com diagnóstico genético confirmado, cujas epífises estivessem abertas. Esse estudo, foi conduzido por seis centros dentro da rede do centro de referência nacional francês para doenças ósseas constitucionais raras. Foram coletados dados de segurança e eficácia (escore Z de altura e VCA) ao longo de um período de acompanhamento de 18 meses.

Em relação aos resultados de VCA, Cormier-Dare et al. (2025)[29] apresentaram que, após 6 meses de tratamento, a VCA média (DP) foi de 5,9 (1,65) cm/ano para meninos, de 6,5 (2,64) cm/ano para meninas, e média geral de 6,2 (2,13) cm/ano. Após 12 meses de tratamento, a VCA média (DP) foi de 5,7 (1,72) cm/ano para meninos, de 6,3 (1,17) cm/ano para meninas, e média geral de 6,0 (1,44) cm/ano. Ao terminar o EAP, dados adicionais de altura aos 18 meses foram obtidos para 17 dos 22 participantes, coletados *post hoc* durante o tratamento rotineiro na fase comercial. Assim, a VCA média (DP) após 18 meses foi de 5,4 (1,31) cm/ano para meninos, de 6,0 (1,00) cm/ano para meninas, e média geral de 5,9 (1,10) cm/ano. Também demonstraram que a variação média do escore Z de altura entre o início do estudo e o 6º mês foi semelhante quando calculada em relação às curvas do CDC e ao padrão de história natural da acondroplasia. Entre os meninos, as mudanças foram de 0,20 (DP 0,20) para o escore Z do CDC e 0,17 (DP 0,16) para o escore Z da acondroplasia. Entre as meninas, observaram-se valores de 0,27 (DP 0,27) e 0,24 (DP 0,23), respectivamente. Na análise geral, as variações foram de 0,23 (DP 0,23) para o CDC e 0,20 (DP 0,19) para o escore Z da acondroplasia. Esses resultados mostram uma melhora modesta detectada nos dois tipos de referência ao longo dos seis primeiros meses de acompanhamento. Um total de 22 participantes completou 12 meses de tratamento no Programa de Acesso Expandido. Nesse período, o escore Z de altura do CDC aumentou, em média, 0,38 (DP 0,33), com valores semelhantes entre homens (0,33; DP 0,28) e mulheres (0,42; DP 0,37). Em relação ao padrão de acondroplasia (ACH), o escore Z também apresentou elevação aos 12 meses: 0,30 (DP 0,30) em homens, 0,46 (DP 0,21) em mulheres e 0,39 (DP 0,26) no total. Entre os 17 participantes com dados de 18 meses (5 homens e 12 mulheres), o escore Z de altura calculado pelas curvas CDC

Relatório preliminar

aumentou, em média, 0,40 (DP 0,30) em homens, 0,45 (DP 0,63) em mulheres e 0,44 (DP 0,55) no total. Quando calculado em relação à população com acondroplasia não tratada, o escore Z apresentou elevação de 0,35 (DP 0,28) em homens, 0,64 (DP 0,23) em mulheres e 0,56 (DP 0,27) no conjunto dos 17 participantes.

Em relação à segurança, Cormier-Dare et al. (2025)[29] reportaram que entre os 57 participantes tratados, um total de 21 EAs foram registrados. Todos os EAs foram leves, e a maioria consistiu em reações no local da injeção. Durante os 12 meses de acompanhamento, também não houve EAGs nem descontinuações relacionadas ao tratamento com vosoritida.

Outro estudo de mundo real é o de Sawamura et al (2025)[30], um estudo japonês prospectivo, aberto e de centro único. Foram incluídas crianças e adolescentes com até 15 anos, com diagnóstico clínico confirmado de acondroplasia, em uso de vosoritida (15 µg/kg para pacientes com idade maior ou igual a 2 anos) e com pelo menos 1 ano de acompanhamento. Foram excluídos aqueles que fizeram cirurgia durante o estudo, que não conseguiam realizar radiografias em posição ortostática ou que não tinham dados de velocidade de crescimento do ano anterior ao tratamento. O estudo incluiu 17 crianças (média de 7,6 ± 2,7 anos; intervalo: 3,0 a 12,3 anos) com acondroplasia, sendo que 13 já haviam usado hormônio do crescimento, o que limita a interpretação isolada do efeito da vosoritida. Após 1 ano de tratamento, a altura em pé aumentou 5,4 ± 1,3 cm (2,8–7,6), e o escore z de altura apresentou uma melhora discreta, porém estatisticamente significativa, de +0,3 ± 0,2 DP (–0,2 a 0,8; $p < 0,05$). Eventos adversos relatados foram leves (ganho de peso em 1 paciente e alteração de humor pós-injeção em 1 paciente), sem descontinuações. Após 1 ano de tratamento, observaram-se mudanças significativas no alinhamento esquelético: a lordose lombar reduziu –5,2 ± 7,0 graus ($p = 0,01$), e o ângulo de alinhamento mecânico (MAA) melhorou –3,4 ± 4,3 graus ($p < 0,01$). Houve ainda alterações significativas em ângulo anatômico lateral proximal do fêmur (mLPFA) (+1,7 ± 2,8 graus; $p < 0,01$) e ângulo distal lateral do fêmur (mLDFA) (–2,8 ± 3,6 graus; $p < 0,01$), todas na direção do intervalo considerado normal. De acordo com os autores, o aumento de altura com vosoritida pode ser parcialmente atribuído à melhora do alinhamento da coluna e dos membros inferiores, bem como ao crescimento dos ossos longos propriamente dito. As limitações do estudo incluem a exclusão de crianças menores de 3 anos, impedindo a avaliação dos efeitos da vosoritida sobre a cifose toracolombar justamente na faixa etária em que essa alteração é mais relevante; o pequeno número de participantes e a ampla variação de idade; a ausência de comparação com a progressão natural da doença, já que se trata de um estudo não randomizado e sem grupo controle; a dificuldade de isolar o efeito do medicamento devido ao uso prévio de hormônio do crescimento pela maioria das crianças; a possibilidade de distorções radiográficas decorrentes da posição corporal, mesmo com protocolo padronizado; e a impossibilidade de avaliar deformidades em Geno valgo porque não havia crianças com essa condição na amostra.

Reincke et al. (2025)[31] apresentaram os resultados de um estudo retrospectivo que analisou todos os pacientes com acondroplasia tratados com vosoritida por no mínimo 12 meses em um centro da Alemanha, no período de outubro de 2021 a maio de 2024. Todos os participantes receberam vosoritida em injeções subcutâneas diárias, com dose ajustada ao peso, conforme indicado na bula do medicamento. A coorte retrospectiva incluiu 34 pacientes tratados com

Relatório preliminar

vosoritida por pelo menos 12 meses e foi dividida por faixa etária (≥2–<5 anos, ≥5–<10 anos e ≥10–<16 anos) e por sexo. O desfecho principal foi a VCA comparada aos valores de referência específicos para idade, sexo e acondroplasia, utilizando escores Z previamente publicados. Os desfechos secundários incluíram avaliar mudanças nos escores Z de altura, peso, razão tronco/pernas, perímetro cefálico, idade óssea, teste de caminhada de 6 minutos e qualidade de vida. As curvas do CDC foram usadas para manter comparabilidade com os ensaios clínicos. A qualidade de vida foi medida pelo KIDSCREEN-52, respondido por pacientes e cuidadores. A idade média no início da terapia foi de 7,52 anos, sendo o paciente mais jovem com 2,83 anos e o mais velho com 15,25 anos. Foram identificados 17 pacientes que haviam passado por cirurgias relacionadas à acondroplasia antes ou durante o período de observação, incluindo 5 com alongamento prévio de membros (1 deles com novo alongamento durante o estudo). Nenhum dos 34 pacientes interrompeu a terapia nos primeiros 12 meses. Apenas um paciente descontinuou o tratamento após 15 meses devido à percepção de ausência de benefício.

A VCA foi avaliada em 31/34 pacientes. Quando comparados às referências específicas de idade, sexo e doença, os escores Z foram positivos e estatisticamente significativos em todos os grupos: média da coorte 2,13 ± 1,26 ($p < 0,0001$); ≥10 a <16 anos: 2,30 ± 1,23 ($p = 0,0005$); ≥5 a <10 anos: 2,14 ± 1,32 ($p < 0,0001$); ≥2 a <5 anos: 1,77 ± 1,36 ($p = 0,0434$); meninas: 2,28 ± 1,14 ($p = 0,0001$); meninos: 2,04 ± 1,35 ($p = 0,0001$); cirurgias prévias: 2,67 ± 1,38 ($p = 0,0304$). Após 12 meses de tratamento, 29 dos 32 pacientes tiveram melhora no escore z calculado a partir das curvas específicas para acondroplasia, e 26 dos 32 apresentaram aumento no escore z calculado com base nas curvas de crescimento do CDC. O escore z médio para altura referente à acondroplasia aumentou de 0,37 ± 1,32 no início do tratamento para 0,89 ± 1,37 após 12 meses, uma variação média de 0,52 ± 0,35 ($p < 0,0001$). De modo semelhante, o escore z baseado nas curvas do CDC aumentou de –4,84 ± 1,00 para –4,46 ± 1,06, resultando em uma variação média de 0,38 ± 0,44 ($p < 0,0001$). Entre os pacientes com cirurgias prévias de alongamento de membros ($n = 4$), as melhoras foram menores: variação média de 0,42 ± 0,25 no escore z relativo à acondroplasia ($p = 0,0443$) e de 0,26 ± 0,21 no escore z relativo às curvas do CDC ($p = 0,0884$). Apesar disso, 3 dos 32 pacientes apresentaram uma ligeira diminuição em seu escore z relativo à acondroplasia, com uma diminuição média de −0,06 ± 0,03 após 12 meses de terapia. Não foram observadas alterações significativas nas proporções corporais após 12 meses de terapia. O estudo avaliou a capacidade funcional por meio do teste de caminhada de 6 minutos, convertendo as distâncias percorridas em escores z baseados em referências de crianças sem acondroplasia. Após 12 meses de tratamento, o escore z médio melhorou de –2,00 ± 1,12 para –1,39 ± 1,23, uma mudança estatisticamente significativa ($p = 0,0215$). A avaliação de qualidade de vida pelo KIDSCREEN-52 mostrou resultados heterogêneos e sem mudanças consistentes ao longo de 12 meses. Os EA em 12 meses foram poucos e leves: reações no local da injeção em 12 pacientes e tontura moderada em 2.

Os resultados são limitados pelo tamanho amostral muito pequeno; pelo número limitado de pacientes mais jovens no estudo; pela análise retrospectiva, com dados faltantes (ex.: crescimento basal, adesão, estágio puberal); pela falta de grupo controle que impede inferências causais; e pelas cirurgias prévias e manejo clínico heterogêneo que podem interferir em parte dos resultados.

Relatório preliminar

Por fim, o estudo retrospectivo de Rua et al. (2025)[32] incluiu crianças de 2 a 14 anos com acondroplasia tratadas com vosoritida em um centro de Portugal por pelo menos 6 meses. O tratamento seguiu um protocolo clínico adaptado do programa francês e consistiu em injeções diárias de 15 µg/kg. Os desfechos analisados foram estatura, escore Z, velocidade de crescimento e medidas de proporcionalidade corporal, além de registros de eventos adversos e adesão ao tratamento. O estudo incluiu 27 crianças com acondroplasia (12 meninas e 15 meninos). A maioria apresentava comorbidades relevantes: estenose do forame magno em 21 pacientes (com 7 cirurgias de descompressão), problemas otorrinolaringológicos em 19, apneia obstrutiva do sono em 15 (4 com ventilação não invasiva), cifose persistente em 5, Geno varo em 2 e epilepsia em 2. Nenhuma criança foi excluída devido à gravidade clínica. A idade média ao iniciar vosoritida foi 7,3 anos (2,2–14,2). Todos completaram pelo menos 6 meses de tratamento; 26 completaram 12 meses, 19 completaram 18 meses, 15 completaram 24 meses e 2 chegaram a 30 meses. Entre os quatro que iniciaram o tratamento com 12 anos ou mais, três descontinuaram (um aos 18 meses e dois aos 24 meses), enquanto um permanece em tratamento com boa resposta.

Em comparação com as curvas específicas para acondroplasia, a coorte mostrou um aumento significativo no escore Z da altura de +0,38 após 12 meses ($p \leq 0,001$) e de +0,95 após 24 meses ($p \leq 0,0001$). Usando as curvas da OMS como referência da população geral, também houve melhora, embora menor: +0,21 em 12 meses ($p \leq 0,01$) e +0,56 em 24 meses ($p \leq 0,0001$). Para VCA, a média basal era de 4,25 cm/ano (IC 95%: 3,58–4,91) e subiu para 5,69 cm/ano aos 12 meses (IC 95%: 5,02–6,36; $p \leq 0,0001$). Aos 24 meses, a VCA alcançou 5,87 cm/ano (IC 95%: 5,13–6,60), representando um ganho absoluto de +1,62 cm/ano em relação ao basal ($p \leq 0,0001$). Na coorte geral, houve uma melhora significativa na variação média da razão entre os segmentos superior e inferior após 24 meses de tratamento com vosoritida (−0,10; $p \leq 0,01$). Quando analisada por sexo, observou-se uma melhora significativa em meninos no 24º mês (−0,11; $p \leq 0,05$), enquanto nenhuma melhora significativa foi observada em meninas. Dezoito (67%) pacientes tiveram EAs, quase todos leves, principalmente no local da injeção. Hipertricose ocorreu em 4 crianças, sem necessidade de interromper o tratamento. Não houve EAGs relacionados ao tratamento. Durante o estudo, houve 29 doses perdidas de vosoritida, distribuídas entre 9 pacientes (média de 0,71 dose/paciente/ano). Um desses pacientes respondeu por 10 das 29 doses. Nenhuma descontinuação ocorreu por EA ao medicamento. As limitações do estudo são, principalmente, inerentes ao desenho do estudo e ao tamanho amostral reduzido. Os estudos de mundo real constituem-se em evidências que corroboram com os resultados observados nos demais estudos, especialmente ao fornecer dados adicionais para crianças entre 2 e 4 anos. Esses estudos também ampliam a compreensão do impacto clínico da vosoritida ao documentar mudanças funcionais e estruturais, apesar das limitações metodológicas.

Além dos estudos de mundo real, outro estudo relevante é a série de casos [33] que identifica hipertricose em pacientes brasileiros, não relatada em ensaios clínicos, que identificou hipertricose em 11 dos 18 pacientes avaliados. Nenhum dos pacientes apresentou sinais de virilização, idade óssea avançada ou níveis elevados de andrógenos. A hipertricose resolveu-se após a interrupção do tratamento.

Relatório preliminar

6.6 Avaliação da Certeza da Evidência

A classificação da certeza da evidência foi feita por desfecho, delineamento e tempo de acompanhamento, conforme apresentado no Quadro 5 abaixo. O quadro completo conforme a metodologia GRADE encontra-se no **Apêndice 1.**

A avaliação global dos ensaios e extensões de vosoritida mostrou gradação decrescente de confiança conforme o delineamento se afastou do estudo pivotal controlado. Enquanto o estudo de fase 3 apresentou certeza moderada para dois dos três desfechos de eficácia, os estudos de extensão, os ensaios de fase 2 e os estudos do mundo real apresentaram certeza baixa ou muito baixa para esses desfechos. Quanto aos desfechos de segurança, a confiança foi baixa e muito baixa para todos os estudos. Os rebaixamentos derivaram de risco de viés, inconsistência (heterogeneidade clínica), evidência indireta (idade ≥5 anos, fora da PICOS que é a partir de 2 anos), imprecisão dos intervalos de confiança e viés de publicação.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência.

Certeza da evidência a partir do ensaio clínico de braço único (fase 2, seguimento: 42 meses)	
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Escore Z de altura	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Certeza da evidência a partir do ensaio clínico entre vosoritida *versus* placebo (fase 2, seguimento: 52 semanas)	
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Escore Z de altura	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Crescimento proporcional dos segmentos corporais	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Certeza da evidência a partir do ensaio clínico entre vosoritida *versus* placebo (fase 3, seguimento: 52 semanas)	
Desfecho	**Classificação**
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Escore Z de altura	( ) Alta (X) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Crescimento proporcional dos segmentos corporais	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Certeza da evidência a partir do ensaio clínico de braço único (fase 3, seguimento: 2 anos)	
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Escore Z de altura	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Crescimento proporcional dos segmentos corporais	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Certeza da evidência a partir do ensaio clínico de braço único (fase 3, seguimento: 4,5/6 anos)	
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Escore Z de altura	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Crescimento proporcional dos segmentos corporais	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Qualidade de vida (QoLISSY)	( ) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa (X) Muito baixa
Eventos adversos	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Certeza da evidência a partir dos estudos de mundo real (seguimento: 12 meses)	
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa

Relatório preliminar

Escore Z de altura	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Eventos adversos graves	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa

Fonte: elaborada pelo NATS

6.7 Análise Crítica da demanda externa

A busca conduzida pelo demandante externo em 12 de novembro de 2024, posteriormente atualizada em 16 de agosto de 2025, abrangeu as bases PubMed, Embase e Cochrane Library, contemplando os desenhos de estudo previamente definidos: revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos de fase II e/ou III e estudos de vida real. Foram considerados desfechos de eficácia (mudança na altura, velocidade de crescimento, razão segmento superior/inferior ou outras proporções corporais, escore z de altura e altura adulta final), segurança (eventos adversos, descontinuações e óbitos) e qualidade de vida relacionada à saúde. A estratégia de busca identificou 10 publicações elegíveis para a análise, distribuídas da seguinte forma: 4 publicações referentes ao estudo de fase III 111-301/302, 1 publicação do estudo de fase II 111-202, 1 publicação do estudo de fase II 111-206, 1 estudo observacional prospectivo e 3 estudos de vida real. Dos estudos incluídos pelo demandante, todos foram descritos pelo NATS.

Na avaliação da certeza da evidência pelo demandante externo, apenas o estudo de fase 3 foi utilizado para avaliar os desfechos de altura (escore z e VCA), atribuída alta confiança. Nos demais desfechos, para os quais foram incluídos os estudos de fase 2, a qualidade da evidência foi classificada como baixa. A classificação de alta certeza para os desfechos de altura não é justificável apenas pelo fato de derivarem de um ECR. O estudo de fase 3 não contempla todas as faixas etárias definidas na PICO do NATS (≥2 anos) nem as previstas pelo demandante (≥6 meses), o que reduz a confiança na generalização dos efeitos para todo o público-alvo.

Além das referências declaradas como incluídos, o demandante apresentou um resumo de congresso, publicado em 2021 e que trata do estudo de extensão da fase 2, com seguimento de até 60 meses. Os resultados apontam que a vosoritida foi bem tolerada, com EAs majoritariamente leves e nenhum EAG relacionado ao tratamento. A velocidade de crescimento anualizada (VCA) aumentou de 3,75 ± 1,28 cm/ano na linha de base para 5,00 ± 0,88 cm/ano, correspondente a um incremento de +1,35 ± 1,07 cm/ano. O escore z de altura melhorou de –5,12 ± 1,00 para –4,31 ± 1,28, um ganho médio de +0,78 ± 0,70 DP. A proporcionalidade corporal foi mantida, com redução da razão segmento superior/inferior de 1,99 ± 0,19 para 1,88 ± 0,20 (mudança de –0,14 ± 0,11). No entanto, conforme descrito por Savarirayan et al. (2024a)[24], as análises do estudo de fase 2 são exclusivamente descritivas e não incluem controle para erro tipo I, de modo que os resultados devem ser interpretados como exploratórios, sem possibilidade de inferir efeitos causais ou conclusões estatísticas robustas.

Da mesma forma, apesar de não o listar entre as referências incluídas, o demandante apresentou os resultados de um resumo de congresso [34] de um estudo com pacientes brasileiros (n=24), cujo objetivo foi avaliar a resposta em mundo real de crianças com acondroplasia tratadas com vosoritida. Após 6 meses de tratamento, houve diferença estatisticamente significativa na velocidade de crescimento média e no escore z de velocidade de crescimento: a velocidade de crescimento aumentou para 5,09 ± 1,5 cm/ano (p=0,005) e o escore z de velocidade de crescimento para

Relatório preliminar

–0,85 ± 1,5 (p=0,005). Não foi observada diferença significativa no escore z de altura após 6 meses de tratamento. A variação individual mostrou respostas amplamente heterogêneas ao tratamento: o Δ do escore z de altura variou de –0,74 a +1,62, a velocidade de crescimento de –0,98 a +4,09 cm/ano, e o escore z de velocidade de crescimento de –1,23 a +5,63, indicando desde piora até ganhos entre indivíduos. A proporcionalidade corporal permaneceu estável, em torno de 0,67 ± 0,02. Oito pacientes apresentaram hipertricose (7 meninas e 1 menino). O tempo até a percepção da hipertricose variou entre 3 e 8 meses, com média de 4,37 ± 1,99 meses. Três pacientes relataram dor local no local da injeção.

Esses dados ainda muito limitados, sugerem um aumento inicial da velocidade de crescimento com vosoritida em crianças brasileiras (n=24), embora acompanhado de ampla variabilidade individual e ausência de mudança significativa no escore Z de altura em 6 meses.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Com o objetivo de avaliar a custo-efetividade da incorporação da tecnologia vosoritida no SUS, para pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas foi elaborado um modelo econômico, do tipo análise de custo-efetividade (ACE) no *software* TreeAge Pro 2025 (TreeAge Software, LLC), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS)[35] e de acordo o *reporting checklist CHEERS Task Force Report* – 2022[36].

Os principais aspectos da avaliação realizada se encontram sumarizados no Quadro 6, a seguir.

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Parâmetro	Especificação
População-alvo	Pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas
Perspectiva das análises	SUS
Intervenção	Vosoritida*+ (cuidados de saúde de suporte e sintomáticos)
Comparadores	Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos
Horizonte temporal	16 anos (que a partir dos 2 anos de idade perfazem a idade máxima de 18 anos, quando se estima que as epífises ósseas estão fechadas)
Medidas de efetividade	Crescimento da altura (em cm) ** Qualidade de vida (aferida pelo QoLISSY)
Estimativa de custos	Custos diretos medicamentos Custos médio de cuidados de saúde (consultas com especialistas e procedimentos cirúrgicos)
Moeda	R$
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos/consequências)
Modelo escolhido	Modelo de Markov
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

*A tecnologia avaliada não elimina a necessidade de cuidados de suporte e sintomáticos, sendo assim o vosoritida foi considerado uma tecnologia aditiva. **Os desfechos da literatura disponível ativeram-se a velocidade de crescimento anual (VCA) em cm/ano, escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, segurança e qualidade de vida mensurada pelo *Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY)*.

Relatório preliminar

Fonte: elaboração própria.

7.1 Métodos

7.1.1 População de estudo

Foram avaliados pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas.

7.1.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

7.1.3 Comparadores

Não existem outras opções de tratamento primário para acondroplasia licenciadas pela ANVISA ou incluídas pelo SUS. Não existe também um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para acondroplasia.

Segundo as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria, publicadas em 2023 no formato de diretriz[37], o tratamento da acondroplasia, é essencialmente multidisciplinar envolvendo avaliações periódicas com diferentes especialistas (geneticistas, neurologistas, traumato-ortopedistas, otorrinolaringologistas, entre outros), realização de exames para detecção de alterações (ex.: audiometria), uso de medicamentos sintomáticos, terapia de reabilitação (em particular fisioterapia e fonoaudiologia) e com frequência, diferentes procedimentos cirúrgicos. Para fins desta avaliação, estas intervenções foram agrupadas sob a denominação 'cuidados de saúde de suporte e sintomáticos'. Cabe, porém, ressaltar que a tecnologia vosoritida não elimina a necessidade destes cuidados multidisciplinares, conforme a literatura avaliada e discutida neste relatório.

7.1.4 Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Para esta análise econômica, foi considerado um horizonte temporal de 16 anos, a partir dos 2 anos de idade, quando se iniciaria o tratamento com vosoritida, até os 18 anos, quando ocorre o fechamento epifisário em quase 100% dos indivíduos[38]. Este horizonte temporal foi escolhido ao invés do *life-time* por não existirem, até o momento, evidências clínicas que: a) demonstrem a eficácia do vosoritida na redução das manifestações neurológicas da acondroplasia em crianças e adolescentes tratados; b) demonstrem eficácia deste no tratamento de complicações que podem ocorrer em crianças com acondroplasia, como obstrução das vias aéreas superiores, distúrbios respiratórios do sono, apneia obstrutiva do sono ou deficiência auditiva e dificuldades de fala; c) demonstrem que o medicamento reduz a necessidade de cirurgia para prevenir o impacto da obstrução das vias aéreas superiores em crianças com acondroplasia ou de outros procedimentos cirúrgicos; d) demonstrem a capacidade do vosoritida em reduzir a morte súbita em crianças com acondroplasia; ou, e) demonstrem que o vosoritida afeta a expectativa de vida em pacientes com acondroplasia.

Relatório preliminar

O modelo assumiu ciclos anuais e uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos clínicos e humanísticos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas do MS[35].

7.1.5 Desfechos em saúde

Como mencionado anteriormente, a literatura analisada não avaliou e nem evidenciou alterações em termos de complicações advindas da doença ou na sobrevida dos indivíduos que usaram a tecnologia avaliada. Os desfechos de toda a literatura disponível sobre a vosoritida englobam: velocidade de crescimento anual (VCA) em cm/ano, escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, segurança e qualidade de vida mensurada pelo *Quality of Life in Short Stature Youth* (QoLISSY).

Extrapolações com base apenas em dados de diferenças de altura ou da proporcionalidade de membros para a possibilidade da ocorrência de complicações clínicas ou da necessidade de intervenções cirúrgicas não foram consideradas adequadas pelo NATS. Sendo assim, os desfechos para as análises econômicas finais do modelo de Markov foram crescimento linear em cm (para análise de custo-efetividade) e qualidade de vida mensurada pelo QoLISSY (para análise de custo-utilidade).

7.1.6 Mensuração e valoração de custos

O demandante propôs um preço de R$ 2.484,71 para qualquer uma das apresentações disponíveis do vosoritida (0,4mg; 0,56mg e 1,2mg). Ainda, de acordo com a bula a dose diária para indivíduos com pesos entre 5kg e ≥90kg corresponderá sempre a 1 injeção de vosoritida (dentre uma das 3 apresentações existentes), sendo estas de uso único. Sendo assim o custo diário será sempre a rigor o mesmo para todos aqueles em uso do medicamento, independentemente do peso (ou idade), o mesmo ocorrerá com o custo mensal e anual (detalhes no **Apêndice 5**).

Como já mencionado, o tratamento da acondroplasia é multidisciplinar envolvendo avaliações periódicas com diferentes especialistas, realização de exames, uso de medicamentos sintomáticos, reabilitação e procedimentos cirúrgicos. Porém, não há uma estimativa na literatura sobre os custos associados a estes pacientes no Brasil. Para estimar os custos médios dos 'cuidados de saúde sintomáticos e de suporte' da acondroplasia no Brasil, utilizou-se dados do estudo de Llerena et al, de 2024, sobre pacientes da América Latina com acondroplasia[39], o qual relata além de aspectos de qualidade de vida, dados de complicações clínicas e cirúrgicas e uso de recursos de saúde como consultas e exames. Três países (Argentina, Brasil e Colômbia) tiveram 172 pacientes avaliados no total, sendo 54,6% destes do Brasil. O artigo mencionado não apresentou dados sobre terapias de reabilitação como fisioterapia e fonoaudiologia, também não indicou os medicamentos mais utilizados nesta população, a despeito de mencionar a frequência de dor nesta população, por esta razão estes aspectos não foram incluídos na contabilização dos custos dos 'cuidados de saúde sintomáticos e de suporte'. Além dos dados de Llerena et al, de 2024, com base na diretriz da Sociedade Brasileira de Pediatria[37] incluiu-se, parte da avaliação recomendada para estas crianças e o custo desta (especificamente a realização anual de audiometria tonal que é o único exame não clínico recomendado anualmente durante a infância e adolescência destes pacientes na referida diretriz e ainda a avaliação de um profissional da genética).

Relatório preliminar

Os custos dos exames, procedimentos e consultas foram aqueles valores indicados na SIGTAP.[40] Sendo assim, o custo médio dos denominados "Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos", (ou cuidados usuais) dos pacientes com acondroplasia foi composto essencialmente por avaliações de especialistas e as cirurgias mais frequentemente realizadas nesta população. A tabela 1, a seguir, traz os custos principais utilizados na análise, adicionalmente todos os custos e o racional para o uso dos mesmos estão dispostos de forma detalhada no **Apêndice 5**.

Tabela 1. Custos principais utilizados no modelo de avaliação econômica.

Custo Procedimentos		
Procedimentos	**Valor**	**Fonte**
04.04.01.001-6 – ADENOIDECTOMIA	R$ 1.079,10	SIGTAP
04.04.01.002-4 – AMIGDALECTOMIA	R$ 1.073,00	SIGTAP
04.04.01.003-2 - AMIGDALECTOMIA COM ADENOIDECTOMIA	R$1.183,81	SIGTAP
04.04.01.025-3 - PARACENTESE DO TIMPANO	R$ 14,66	SIGTAP
04.04.01.023-7- MICROCIRURGIA OTOLOGICA	R$ 376,75	SIGTAP
04.08.03.073-9 - TRATAMENTO CIRÚRGICO DE DEFORMIDADE DA COLUNA VIA POSTERIOR OITO NIVEIS	R$2.970,15	SIGTAP
04.08.06.003-4 - ALONGAMENTO E/OU TRANSPORTE ÓSSEO DE OSSOS LONGOS (EXCETO DA MÃO E DO PÉ)	R$809,74	SIGTAP
04.08.03.036-4 - DESCOMPRESSÃO OSSEA NA JUNÇÃO CRANIO-CERVICAL VIA POSTERIOR	R$ 1.265,63	SIGTAP
04.08.05.006-3 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DO JOELHO	R$5.622,68	SIGTAP
04.08.06.071-9 – VIDEOARTROSCOPIA	R$ 500,00	SIGTAP
02.11.07.004-1 - AUDIOMETRIA TONAL LIMIAR (VIA AEREA / OSSEA)	R$ 21,	SIGTAP
03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	R$10,00	SIGTAP
03.01.01.019-6 - AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 1-ANOMALIAS CONGÊNITAS OU DE MANIFESTAÇÃO TARDIA	R$800,00	SIGTAP
Custo médio anual dos custos médios dos 'cuidados de saúde sintomáticos e de suporte'		
	(DETALHES, ver apêndice 5)	

Custo Vosoritida			
Faixa etária (anos)	**Peso médio**	**Custo diário (R$)**	**Custo anual (R$)**
2-3	10,6	2.484,71	**R$ 906.919,15**
3-4	13	2.484,71	**R$ 906.919,15**
4-5	14,5	2.484,71	**R$ 906.919,15**
5-6	15,9	2.484,71	**R$ 906.919,15**
6-7	17,4	2.484,71	**R$ 906.919,15**
7-8	19,4	2.484,71	**R$ 906.919,15**
8-9	21,5	2.484,71	**R$ 906.919,15**
9-10	23,5	2.484,71	**R$ 906.919,15**
10-11	26	2.484,71	**R$ 906.919,15**
11-12	28,3	2.484,71	**R$ 906.919,15**
12-13	32	2.484,71	**R$ 906.919,15**
13-14	35,5	2.484,71	**R$ 906.919,15**
14-15	39	2.484,71	**R$ 906.919,15**
15-16	42	2.484,71	**R$ 906.919,15**
16-17	44,5	2.484,71	**R$ 906.919,15**
17-18	47	2.484,71	**R$ 906.919,15**
Custo total do vosoritida dos 2 aos 18 anos		**R$ 14.510.706,40**	

Relatório preliminar

Custo anual do vosoritida dos 2 aos 18 anos	**R$ 906.919,15**

*Neumeyer L, Merker A, Hagenäs L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. Am J Med Genet A. 2021 Feb;185(2):401-412. doi: 10.1002/ajmg.a.61974. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33220165; PMCID: PMC7839678. **Cálculos com base na posologia: 15mcg/kg peso. Detalhes do cálculo no Apêndice 6.

Fonte: elaboração própria

7.1.7 Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R$). Não houve conversões de moeda.

7.1.8 Racional e descrição do modelo

A literatura analisada não avaliou e nem evidenciou alterações em termos de complicações advindas da doença ou na sobrevida dos indivíduos que usaram a tecnologia avaliada. Com base nos desfechos disponíveis: VCA em cm/ano e QoLISSY, criou-se um modelo que contemplasse 3 estados: 'Crescimento linear', 'Não cresce linearmente' e 'Morte associada a acondroplasia'.

A representação do Modelo de Markov utilizado se encontra na Figura 1, a seguir.

Figura 1. Modelo de Markov da avaliação econômica considerando estados possíveis (com base na evidência encontrada na literatura avaliada para este relatório)

Fonte: elaboração própria

7.1.9 Parâmetros

A probabilidade de mortalidade decorrente da acondroplasia, conforme Tabela 2, foi extraída de Wynn et al, 2007[19], sendo a mortalidade anual, segundo este 2,36% (IC95%- 1,80 a 3,04). A taxa de não resposta (equivalente ao 'não cresce linearmente' com vosoritida) de 18,5%, foi estimada com base nos dados do artigo de Savarirayan et al, 2025. [27]

A diferença média nas VCA para cada idade (entre 6 e 16 anos) entre crianças com acondroplasia tratadas e não tratadas com vosoritida foi de 1,84 (0,38) cm/ano em meninos e 1,44 (0,63) cm/ano em meninas, segundo Savarirayan et al, de 2025.[27] Assim, a diferença média no crescimento entre tratados e não tratados com vosoritida, considerando-se uma proporção igual de 50% para meninas e meninos, fica em 1,64 (SD 0,51) cm/ano.

Relatório Preliminar

Com base no material suplementar de Savarirayan et al, 2024 [28] foi calculado o QoLISSY para aqueles em uso da vosoritida, que foi 71,27 ± 19 (média ponderada dos valores encontrados nos anos 3, 4 e 4,5 de seguimento). Já o QoLISSY daqueles indivíduos com acondroplasia sob os cuidados usuais de suporte e sintomáticos, sem uso de qualquer tratamento primário para a doença, de 60,52 (SD 18,53) foi extraído de Rohenkohl et al, 2015. [41]

Tabela 2. Probabilidades de transição e demais parâmetros utilizados no modelo de avaliação econômica.

Variável	Valor	Fonte
Mortalidade associada a acondroplasia (entre 0-24 anos de idade)	SMR* 2,36 % (IC95%- 1,80 a 3,04)	Wynn et al, 2007
Falha no crescimento com uso de vosoritida (=Não cresce linearmente, braço vosoritida)	18,5 %	Savarirayan et al, 2025
Falha no crescimento sem uso de vosoritida (=Não cresce linearmente, braço cuidados 'usuais')	6%	Pressuposto
Crescimento adicional decorrente do uso de vosoritida, por ano (cm)	1,64cm (SD 0,51)	Savarirayan et al, 2025
QoLISSY na acondroplasia**	60,52 (SD 18,53)	Rohenkohl et al, 2015
QoLISSY no grupo tratado com vosoritida**	71,27 (SD 19)	Savarirayan et al, 2024

*SMR= standardised mortality ratio (quantas pessoas, por mil da população, morrerão em um determinado ano e quais serão as causas da morte). **Os valores do QoLISSY vão de 0 a 100.
Obs: os valores daqueles que crescem linearmente em cada um dos braços avaliados (com ou sem vosoritida foram definidos como a proporção restante em cada braço, após a subtração das frequências dos que não crescem linearmente e dos que vão a óbito pela acondroplasia.
Fonte: elaboração própria.

7.1.10 Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado). Para a PSA, foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito.

As análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado e as PSA em diagramas de dispersão, estas análises se encontram em detalhe no **Apêndice 6**.

7.1.11 Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise:

- Assumiu-se que os pacientes mantiveram um curso estável ao longo de cada ciclo anual;
- Considerou-se que as probabilidades de transição se mantinham estáveis ao longo do tempo de seguimento/avaliação;
- Considerou-se que a entrada no tratamento com vosoritida se daria aos 2 anos de idade e continuaria por 16 anos, findando-se assim na idade de 18 anos dos indivíduos;
- Assumiu-se que os pacientes mantinham ao longo do tempo e de forma igual nos braços com ou sem vosoritida, os mesmos níveis de "Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos";

Relatório preliminar

- A dose e custo do vosoritida variam em decorrência do peso, considerou-se para fins de análise que as doses e, portanto, os custos a elas associados (calculadas com base no peso médio para a faixa etária) se alterariam apenas anualmente e de maneira uniforme conforme idade/faixa etária;
- Para o valor não encontrado na literatura, da taxa de indivíduos com acondroplasia que cessam (ou quase cessam) crescimento linear antes da idade usual do fechamento epifisário, adotou-se um valor arbitrário, com base no pressuposto de que este seria cerca de 3 vezes inferior àqueles que não responderiam ou cessariam resposta ao vosoritida (ou seja, o 'cessar do crescimento' espontâneo seria cerca de 3x inferior àqueles que não cresceriam de forma adicional em resposta ao medicamento utilizado).

7.2 Resultados

Os resultados obtidos sem encontram na Tabela 3 a seguir, e a razão de custo-efetividade (traduzida como custo por cm de altura adicional), se encontra representada na Figura 2.

Nenhuma das 2 estratégias avaliadas obteve dominância, a de menor custo foi a dos "Cuidados sintomáticos e de suporte". Comparando-se o custo das duas estratégias, aquela que incorpora o vosoritida tem um custo incremental de quase 48 milhões de reais, associada a uma efetividade incremental de 25,81 em cm ganhos ao longo do período avaliado e uma qualidade de vida, mensurada pelo QoLISSY, incremental de 10,77. Como resultado a RCEI da estratégia com vosoritida fica em R$ 1.085.498,09 por cm ganho por ano no período avaliado ou uma RCEI (utilidade) de R$ 2.601.486,21 por ano de vida ajustado por qualidade de vida (aferida por QoLISSY).

Tabela 3. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando vosoritida (associada aos cuidados usuais) e 'Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos' isolados - pacientes tratados entre 2 e 18 anos de idade.

Dominância	Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade incremental (cm)	RCEI (efetividade)	QoLISSY incremental	RCEI (utilidade)
não dominado (menor custo)	Cuidados sintomáticos e de suporte	R$ 64.322,59	-	-	-	-	-
não dominado (custo máximo)	**Vosoritida** + Cuidados sintomáticos e de suporte	R$ 28.082.329,02	R$ 28.018.006,43	25,81	R$ 1.085.498,09/cm ganho por ano de tratamento	10,77	R$ 2.601.486,21 / ano de vida ajustado por qualidade

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI- razão de custo-efetividade incremental. QoLISSY- Quality of Life in Short Stature Youth. Obs: O QoLISSY varia de 0 a 100.

Relatório preliminar

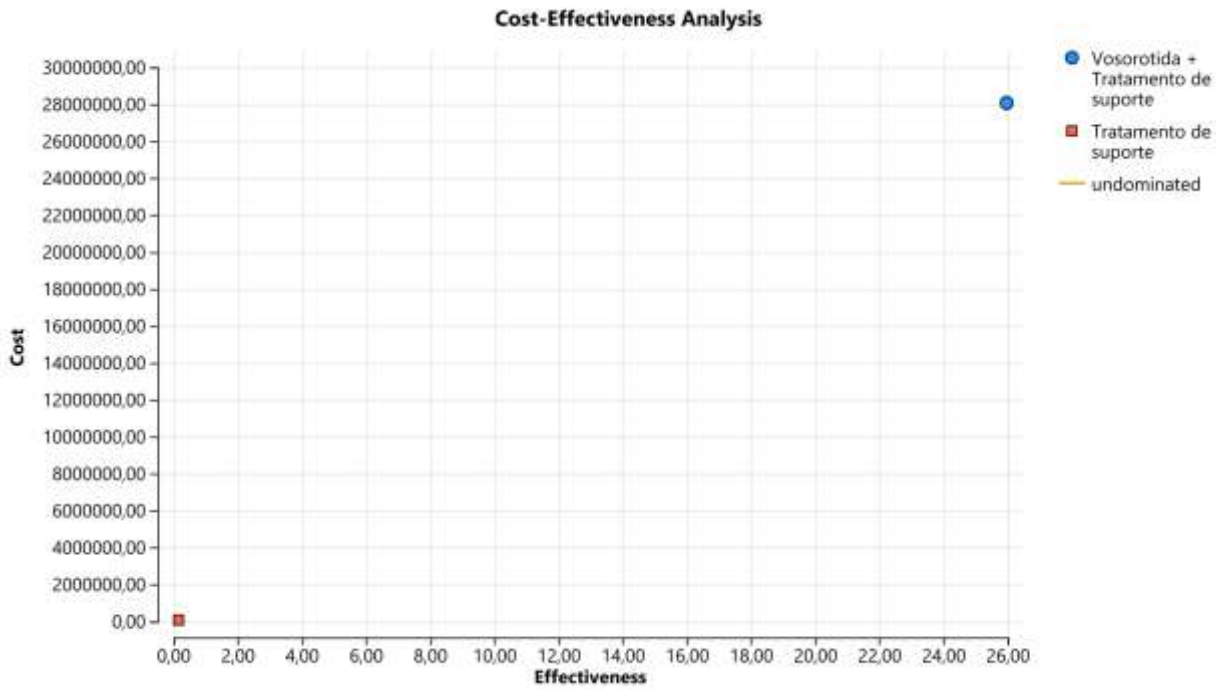

Figura 2. Análise de Custo-efetividade da alternativa 'Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos' isolados *vs* uso da vosoritida associada aos mesmos cuidados.

Em relação às análises de sensibilidade realizadas (**Apêndice 6**), a determinística univariada indicou que o parâmetro mais relevante e com possibilidade de alterar os resultados obtidos no modelo foi o custo da vosoritida. Já na análise probabilística multivariada a tecnologia analisada em todas as simulações feitas foi mais efetiva e mais cara que o comparador "Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos", também denominados 'cuidados usuais' (**Apêndice 6**). Também em todas as simulações o RCEI encontrado para a vosoritida foi superior ao valor sugerido como limiar de casos especiais, de acordo com a Conitec.[42]

As principais limitações do modelo se associam à adoção de um curso comum a todos tratados dentro de uma mesma faixa etária e à inexistência de alguns dados diretos sobre o a jornada dos pacientes com acondroplasia. Além daquelas limitações inerentes ao formato em si da modelagem adotada.

7.3 Análise Crítica da demanda externa

As características dos modelos das demandas internas e externas estão comparadas no Quadro 7.

Quadro 7. Características dos modelos de análise de custo-efetividade para as demandas interna e externa.

Parâmetro	Demanda interna	Demanda externa
População-alvo	Pacientes **a partir de 2 anos de idade** com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas	Pacientes **a partir de 6 meses de idade** com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas
Perspectiva das análises	SUS	SUS
Intervenção	Vosoritida*+ (cuidados de saúde de suporte e sintomáticos) Dose conforme bula	Vosoritida*+ (cuidados de saúde de suporte e sintomáticos) < 2 anos: 30 µg/kg

		≥ 2 anos 15 µg/kg Taxa de aderência: 92,5% Taxa anual de descontinuação 2,9%
Comparadores	Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos	Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos
Horizonte temporal	16 anos (que a partir dos 2 anos de idade perfazem a idade máxima de 18 anos, quando se estima que as epífises ósseas estão fechadas). Ciclos anuais.	Horizonte vitalício (ciclos anuais, 101 anos). A idade de fechamento de epífises foi definida em 17 anos (meninos, percentual de sexo masculino: 50,6%) e 15 anos (meninas)
Medidas de efetividade	Crescimento da altura (em cm) ** Qualidade de vida (aferida pelo QoLISSY)	QALY
Estimativa de custos	Custos diretos medicamentos Custos médio de cuidados de saúde (consultas com especialistas e procedimentos cirúrgicos)	Custo do medicamento (R$ 2.484,71) Custo das complicações (Tabela 33 do dossiê do demandante, obtido no Sistema de Informações Hospitalares do SUS)
Moeda	R$	R$
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos/consequências)	Desconto de 5% para custos e de 3% para desfechos
Modelo escolhido	Modelo de Markov, com estados: crescimento linear, não cresce linearmente e morte associada a acondroplasia'.	Modelo de simulação individual, com estados: vivo com complicações, vivo sem complicações e óbito (aplicada correção de meio ciclo)
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística	Determinística e probabilística

*A tecnologia avaliada não elimina a necessidade de cuidados de suporte e sintomáticos, sendo assim o vosoritida foi considerado uma tecnologia aditiva. **Os desfechos da literatura disponível ativeram-se a velocidade de crescimento anual (VCA) em cm/ano, escore Z de altura, proporcionalidade dos segmentos corporais, segurança e qualidade de vida mensurada pelo *Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY)*.
Fonte: elaboração própria.

O modelo estimou o efeito da vosoritida incorporando, a cada ciclo, a diferença média ajustada na VCA observada entre tratamento e controle, por faixa etária e ajustada proporcionalmente em caso de falhas de dose. Para projetar a trajetória de crescimento, utilizaram-se as curvas da OMS para a população geral, e as curvas específicas de acondroplasia derivadas do estudo CLARITY e da história natural. Em crianças menores de cinco anos, foram adotados exclusivamente dados de história natural. As diferenças médias de VCA empregadas seguiram os valores publicados nos estudos de fase 2 e 3 para pacientes com acondroplasia e dados não publicados para os controles. As entradas de percentil de altura são selecionadas aleatoriamente para a coorte.

Sob a justificativa de ausência de estudos que meçam diretamente a utilidade por EQ-5D em crianças com acondroplasia, o demandante externo utilizou uma relação já descrita na população adulta geral, na qual escores Z de altura mais baixos estão associados a menores valores de utilidade. Como os indivíduos com acondroplasia apresentam escores Z inferiores aos observados no estudo original, foi necessário extrapolar esses dados por meio de regressão polinomial quadrática, considerada a abordagem mais adequada para representar a tendência da relação entre altura e qualidade de vida. Adicionalmente, incorporou-se um pequeno ganho absoluto de utilidade (+0,1) ao atingir 150 cm, justificado pela maior independência funcional ao alcançar esse limiar. De acordo com o demandante, a desutilidade dos cuidadores foi incluída para captar a perda de qualidade de vida decorrente da carga contínua imposta pela acondroplasia, evitando a subestimação do impacto da condição e permitindo que o modelo represente de forma mais abrangente os efeitos do tratamento. O modelo considera cenários com e sem aplicação de desutilidade de cuidadores.

Relatório preliminar

As complicações relacionadas à acondroplasia identificadas em um estudo europeu são tratadas como eventos agudos que podem ocorrer em qualquer ciclo anual, cada um gerando um custo imediato e uma perda de utilidade aplicada apenas no ciclo em que ocorre. A probabilidade de complicações diminui no braço vosoritida porque o modelo assume que o risco de cada evento é proporcional ao escore Z de altura. Foram aplicadas desutilidades de complicações por faixa de escore Z de altura, com base em valores previamente publicados. No entanto, em seu modelo, o NATS considerou que extrapolações com base apenas em dados de diferenças de altura para a possibilidade da ocorrência de complicações não são adequadas.

A tabela 4 apresenta o resultado da avaliação de custo efetividade da demanda externa. Quando incluída a desutilidade dos cuidadores, o RCEI reduziu para R$ 846.638/QALY. Na análise de sensibilidade determinística as variáveis que mais impactaram o modelo na comparação entre vosoritida e cuidado padrão foram os custos de aquisição de vosoritida por ano, a taxa de desconto nos QALYs, a proporção de pacientes do sexo masculino, a diferença média na VCA e a taxa de desconto nos custos. Na análise probabilística, a RCEI média das 1.000 iterações foi R$ 1.615.708/QALY.

Tabela 4. Resultado da avaliação de custo-efetividade da demanda externa.

Estratégia	Custo Incremental	QALY	QALY incremental	RCEI (utilidade)
Cuidados sintomáticos e de suporte	-	12,4	-	-
Vosoritida + Cuidados sintomáticos e de suporte	R$ 7.017,615	18,7	6,3	R$ 1.062.627,18/QALY

Fonte: elaboração própria. QALY: ano de vida ajustado por qualidade.

A comparação entre os resultados é limitada por diferenças estruturais na abordagem metodológica. Além disso, os parâmetros clínicos e econômicos, bem como as premissas de cada modelo, também divergem de forma substantiva. Embora o modelo utilizado tenha pontos fortes, algumas limitações devem ser reconhecidas. Os efeitos da intervenção sobre as complicações são derivados da VCA e escore Z de altura, premissa já criticada pelo NATS. A estimativa de utilidade baseia-se em dados de uma população adulta da Inglaterra sem acondroplasia, exigindo extrapolações para valores de escore Z mais baixos do que aqueles observados na população original. A razão de custo-efetividade também se mostrou altamente sensível à taxa de desconto utilizada, mais baixa no cenário base que a recomendada (5%). Essas limitações sugerem que os resultados devem ser interpretados com cautela.

8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para avaliar o impacto financeiro da possível inclusão da tecnologia vosoritida para pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas, foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), seguindo o preconizado nas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do MS.[43]

Relatório preliminar

Para tanto foi utilizado o *software* Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). As principais características da AIO construída se encontram resumidas no Quadro 8, a seguir.

Quadro 8. Características da AIO construída.

Parâmetro	Especificação
População-alvo	Pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Vosoritida (associada aos cuidados de saúde de suporte e sintomáticos)
Opções de tratamento	'Cuidados de saúde de suporte e sintomáticos'
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos do medicamento vosoritida e custos associados ao cuidado/suporte dos pacientes com acondroplasia
Moeda	Real (R$)
Tipo de modelo	Estático
Análise de sensibilidade	Análise de cenários Análise determinística

8.1 Métodos

8.1.1 População

Para a AIO, definiu-se considerar como população para tratamento no 1º ano, apenas a população de indivíduos com diagnóstico de acondroplasia que completaram 2 anos de idade no ano da introdução do medicamento vosoritida. Essa escolha deveu-se às dificuldades para estimar aqueles com diagnóstico de acondroplasia nas idades entre 3 e 17 anos, que fossem passíveis de tratamento no momento da introdução da referida tecnologia.

Utilizou-se para realizar a estimativa anual de indivíduos passíveis de tratamento com vosoritida o número de nascidos vivos no Brasil, conforme as projeções do IBGE[44] e a frequência de 0,44/10.000 nascidos vivos, publicada por Barbosa-Buck et al em 2012 sobre a epidemiologia das displasias esqueléticas na população da América do Sul[3], pois não foram encontrados dados epidemiológicos brasileiros publicados, a partir de 1990, sobre a acondroplasia.

As estimativas populacionais realizadas se encontram na Tabela 4, a seguir.

Relatório preliminar

Tabela 5. Estimativa da população elegível para o uso da Vosoritida.

Ano	(2024)	(2025)	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**Referência**
Nascidos Vivos	2.486.125	2.436.737	**2.386.874**	**2.346.516**	**2.310.023**	**2.277.579**	**2.248.982**	IBGE#
Nascidos com acondroplasia/ano	109	107	**105**	**103**	**102**	**100**	**99**	Barbosa-Buck, 2012*
Nascidos 2 anos antes do ano da introdução passam a ser tratados (se introdução 2026, nascidos com acondroplasia em 2024 e 2025 são a população a ser considerada, respectivamente no 1º e 2º ano da introdução e assim sucessivamente)								
2024	0	0	109	109	109	109	109	-
2024 e 2025	0	0	0	107	107	107	107	-
2024 a 2026	0	0	0	0	105	105	105	-
2024 a 2027	0	0	0	0	0	103	103	-
2024 a 2028	0	0	0	0	0	0	102	-
Total	0	0	**109**	**216**	**321**	**424**	**526**	-

#IBGE. Projeções da População. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html

*Para AIO, frequência estimada usada foi de 0,44/10.000 nascidos vivos. Conforme: Barbosa-Buck CO, Orioli IM, Dutra MG, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. 2012. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. Am J Med Genet. Part A. 158A:1038–1045.

Relatório preliminar

8.1.2 Market share

O cenário de referência considerou o pressuposto de que nenhum dos pacientes elegíveis faria uso da vosoritida quando da sua introdução no SUS. Todos até então fariam uso dos chamados "cuidados de saúde de suporte e sintomáticos" (explicitados na seção 'Avaliação econômica"), sendo o medicamento vosoritida uma tecnologia adicional, posto que a literatura não indicou, até o presente momento, alterações em termos de ocorrência de complicações, eventos clínicos ou tempo de sobrevida naqueles em uso da vosoritida.

Foram projetados dois cenários alternativos: o primeiro denominado de conservador, começaria com 10% dos pacientes elegíveis utilizando o medicamento, com aumentos anuais de 10% na percentagem daqueles alcançados pela tecnologia (perfazendo 50% no 5º ano da análise). O segundo cenário foi chamado de moderado e iniciou-se com 20% dos passíveis de uso no primeiro ano recebendo o medicamento, havendo também neste um acréscimo anual de 10% na porção da população contemplada (no quinto ano, portanto, 60% seriam beneficiados pela tecnologia). Os Quadros 9 e 10 (respectivamente para cenário conservador e moderado) mostram anualmente número de casos elegíveis e o número que será tratado pela vosoritida, dentro de cada cenário proposto.

O **Apêndice 7,** mostra de forma detalhada os cálculos populacionais para cada um dos cenários, com a inclusão do número de casos em uso de vosoritida, anualmente, por faixa etária.

Quadro 9. Número de indivíduos passíveis de tratamento anualmente no cenário conservador e de indivíduos que serão tratados (Inicia com 10% e aumenta anualmente em 10%).

Cenário conservador	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
População passível de tratamento					
Inicia com 10% e aumenta anualmente em 10%					
Número de indivíduos	109	98	78	55	33
	0	107	86	60	36
	0	0	105	73	44
	0	0	0	103	62
	0	0	0	0	102
População tratada anualmente					
Número de indivíduos	**11**	**52**	**133**	**249**	**388**

Fonte: elaboração própria.

Quadro 10. Número de indivíduos passíveis de tratamento anualmente no cenário moderado e de indivíduos que serão tratados (Inicia com 20% e aumenta anualmente em 10%).

Cenário moderado	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
População passível de tratamento					
Inicia com 20% e aumenta anualmente em 10%					
Número de indivíduos	109	87	61	37	18
	0	107	75	45	22
	0	0	105	63	31
	0	0	0	103	51
	0	0	0	0	102
População tratada anualmente					
Número de indivíduos	**22**	**80**	**176**	**302**	**437**

Fonte: elaboração própria.

Relatório preliminar

8.1.3 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

8.1.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS.[40]

8.1.5 Custos

Os custos incluídos consistiram nos custos diretos de aquisição do medicamento vosoritida. Os custos do medicamento vosoritida seguiram o preço proposto pelo demandante: R$ 2.484,71 por qualquer uma das apresentações disponíveis do medicamento. Os principais custos utilizados na AIO foram os mesmos usados na seção 'Avaliação Econômica" e são apresentados de forma detalhada no **Apêndice 5**.

8.1.6 Pressupostos utilizados no modelo

Para estimar a população elegível, foram considerados dados epidemiológicos da acondroplasia disponíveis e o número de nascidos vivos segundo as projeções do IBGE. Sabe-se, porém, que há limitações nesta abordagem, que pode tanto super ou subestimar o tamanho da população de interesse devido, especialmente, a limitações intrínsecas dos estudos epidemiológicos.

O modelo não prevê mobilidade no tratamento com vosoritida, ou seja, não se considerou a possibilidade de abandono de seu uso no período, ou mesmo situações de não resposta ou eventos adversos severos ao uso do referido medicamento, que pudessem levar à indicação de suspensão dele. Assumiu-se ainda, que no período da AIO (cinco anos) todos os pacientes tratados permaneceriam vivos e estáveis.

As doses e os custos a elas associados, para aquelas tecnologias que variam em decorrência de peso, foram calculadas com base no peso médio para a faixa etária, assumiu-se que as mudanças de faixa etária (e portanto de doses médias) ocorreriam anualmente para todos os pacientes incluídos no ano anterior, ou seja, aqueles que iniciam o tratamento aos 2 anos manterão o peso e dose ao longo de todo o ano avaliado, a mudança de peso e dosagem se darão concomitantemente com a mudança do ano-calendário e para todos os pacientes simultaneamente (de qualquer forma, como já explicado anteriormente como o custo unitário de qualquer uma das apresentações do vosoritida é o mesmo, cada pacientes todos os pacientes tratados terão um gasto com a tecnologia exatamente igual) . O mesmo foi assumido para todas as mudanças de faixa etária ocorridas ao longo do período temporal compreendido na AIO.

8.2 Resultados

Os resultados obtidos sem encontram na Tabela 5, a seguir. Como o medicamento vosoritida é uma tecnologia aditiva, posto que os pacientes não prescindem dos chamados "cuidados de saúde de suporte e sintomáticos", em ambos os cenários alternativos, o impacto orçamentário será o equivalente ao dispêndio com a vosoritida. Em relação ao cenário atual foram considerados dois cenários alternativos possíveis: um conservador e outro moderado (respectivamente, indo de 10% da população passível de tratamento no 1º ano a 50% no 5º ano e de 20% no 1º ano a 60% no 5º ano).

Relatório preliminar

No cenário denominado conservador a AIO em 5 anos indicou um custo adicional, devido à introdução da vosoritida de R$ 755.463.651,95R$, ou seja, uma média anual de cerca de 151 milhões de reais. Já no cenário moderado, o dispêndio em 5 anos ficaria na ordem de 922 milhões de reais (R$ 922.336.775,55), com a uma média anual de cerca de 184,4 milhões de reais. Em cada um dos cenários mencionados o dispêndio no 1º ano da introdução seria de cerca de 10 milhões de reais e 20 milhões de reais, respectivamente.

Foi feita uma análise de sensibilidade considerando a possibilidade da inclusão dos indivíduos entre 3 e 17 anos, com acondroplasia, no ano da introdução da tecnologia, em um número semelhante ao quantitativo daqueles entre 2 e 7 anos, contabilizados entre 2026 e 2030. Isso levou a um impacto orçamentário em torno do dobro daquele calculado em cada um dos cenários analisados.

Tabela 6. Impacto orçamentário observado em cada um dos cenários propostos.

Cenário Base					
2026	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**Total em 5 anos**
R$415.018,59	R$822.422,16	R$1.222.210,71	R$1.614.384,24	R$ 2.002.750,26	R$ 6.076.785,96
Cenário conservador- Impacto Orçamentário					
2026	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**Total em 5 anos**
R$ 9.976.110,65	R$ 47.159.795,80	R$ 120.620.246,95	R$ 225.822.868,35	R$ 351.884.630,20	R$ 755.463.651,95
Cenário moderado- Impacto Orçamentário					
2026	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**Total em 5 anos**
R$ 19.952.221,30	R$ 72.553.532,00	R$ 159.617.770,40	R$ 273.889.583,30	R$ 396.323.668,55	R$ 922.336.775,55

O modelo tem como limitações principais a incerteza do número de indivíduos que teria indicação do uso de vosoritida no momento da sua introdução. Pois, como exposto previamente, considerou-se como população inicial apenas a população de indivíduos com diagnóstico de acondroplasia que completaram 2 anos de idade no ano da introdução do medicamento vosoritida, devido às dificuldades para estimar todos aqueles com diagnóstico de acondroplasia entre 3 e 17 anos que fossem passíveis de tratamento no momento da introdução da referida tecnologia.

Adicionalmente, não foram consideradas variações nos cuidados sintomáticos e de suporte com os pacientes, sendo que estes podem ter relevante variação de acordo com a evolução de cada um ao longo do período de interesse de 5 anos.

8.3 Análise Crítica da demanda externa

Na demanda externa, a população com acondroplasia foi estimada por demanda epidemiológica, considerando uma média de 3,2 por 100.000 nascimentos. Pacientes com “0 anos” tiveram sua participação ajustada em 50%, refletindo que a indicação em bula inicia aos 6 meses de idade. A elegibilidade também foi limitada pela idade de fechamento das epífises: 17 anos para meninos e 15 anos para meninas. Além disso, incorporou-se a taxa de acesso como restrição, estimada a partir do perfil de apresentações vendidas (proxy de peso e idade dos pacientes em uso real). No primeiro ano, assumiu-se acesso de 100% para crianças de 0–5 anos, 75% para 6–9 anos e 50% para 10 anos ou mais, com essas reduções sendo carregadas ao longo do tempo. Essa premissa reflete a menor probabilidade de famílias de pacientes mais

Relatório preliminar

velhos buscarem serviços especializados caso não tenham iniciado tratamento previamente. Com isso, a quantidade de pacientes elegíveis em 2026 seria de 988, em 2027 de 1.035, em 2028 de 1.082 em 2029 de 1.128 e em 2030 de 1.171.

A partir de informação obtida via Lei de Acesso à Informação, o demandante estimou que 389 pacientes serão tratados com vosoritida no primeiro ano (número de tratamentos ativos). Esses pacientes foram distribuídos por idade conforme o cálculo de incidência. As projeções do demandante são apresentadas na Tabela 7.

A participação de mercado no primeiro ano foi calculada com base na premissa de quantidade de pacientes tratados, em relação à população elegível estimada (Tabela 7). Foi conduzida uma análise de sensibilidade variando a participação de mercado. No cenário alternativo 1, a participação de mercado foi reduzida para 60% no último ano, com o objetivo de representar potenciais barreiras no acesso ao diagnóstico e aos especialistas habilitados a prescrever a vosoritida. No cenário alternativo 2, a participação de mercado foi alterada para 80% no último ano, simulando um cenário de rápida difusão da tecnologia pelo sistema.

Tabela 7. População elegível e *market share* utilizados na demanda externa.

Parâmetro	2026	2027	2028	2029	2030
População	392	453	570	692	816
Market share	39,4%	45%	55%	65%	75%

Fonte: elaboração própria.

Os custos de complicações não foram considerados na AIO do demandante externo, apenas o custo de aquisição. A dose adotada está alinhada aos ensaios clínicos e à bula: 30 µg/kg para pacientes com menos de dois anos de idade e 15 µg/kg para pacientes com dois anos ou mais. O preço proposto para vosoritida foi de R$ 2.484,71. Foram adotadas uma taxa de aderência de 92,5% e uma taxa anual de descontinuação de 2,90%, de acordo com os dados previamente reportados na literatura.

Os resultados da AIO do demandante externo estão apresentados no Quadro 12.

Quadro 11. Impacto orçamentário incremental da incorporação da Vosoritida, elaborado pelo demandante externo.

Cenário / Ano	2026	2027	2028	2029	2030	Em 5 anos
Cenário atual – Cuidado padrão	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0	R$ 0
Cenário proposto – Vosoritida + Cuidado padrão	R$ 321.299.144	R$ 371.633.213	R$ 468.106.847	R$ 568.355.535	R$ 671.120.927	**R$ 2.400.515.667**
Impacto orçamentário incremental	R$ 321.299.144	R$ 371.633.213	R$ 468.106.847	R$ 568.355.535	R$ 671.120.927	**R$ 2.400.515.667**

No cenário alternativo 1, estimou-se um impacto orçamentário incremental de R$ 321.299.144 no primeiro ano e de R$ 1.995.745.857 no horizonte de cinco anos. Para o cenário alternativo 2, os valores correspondentes foram de R$ 321.718.595 no primeiro ano e R$ 2.822.902.400 em cinco anos.

9. ACEITABILIDADE

latório preliminar

Espera-se que a aceitabilidade entre profissionais de saúde, pacientes e cuidadores seja alta, pois:

1) Atualmente, não há outra tecnologia que seja específica e disponível para esta população;

2) Pode ter efeito na qualidade de vida do paciente, apesar dos resultados inconclusivos e a certeza de evidência muito baixa para uma conclusão robusta.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Vosoritida apresenta registro na ANVISA desde 2021. O medicamento é administrado diariamente via subcutânea após diluição e os pacientes podem realizar a aplicação ambulatorialmente ou em casa. Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam elevado incremento dos recursos necessários para a incorporação da vosoritida no SUS.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases deClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento da ACH em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas**. A busca foi realizada em outubro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

(1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 Q77.4 (acondroplasia), fases de estudo 2,3,4 [45];

(2) ClinicalTrials: *achondroplasia | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020*[46];

(3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Achondroplasia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))*[47].

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias [48–50].

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*)[51] e CDA (*Canada's Drug Agency*)[52].

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **três tecnologias potenciais** para o tratamento da acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas (Quadro 13).

Relatório preliminar

Quadro 12. Medicamentos potenciais para o tratamento da acondroplasia em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Infigratinibe	Antagonista dos receptores de FGF (tipos 1 a 3)	Oral	Fase 3 [a, b]	-	-
Navepegritide	Modulador de ligante de peptídeo natriurético tipo C	Subcutânea	Fase 2/3 [c, d]	-	-
Dabogratinibe	Antagonista dos receptores FGF3	Oral	Fase 2 [d]	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em outubro de 2025.
Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; FGF - Fator de Crescimento Fibroblástico
[a] Ainda não recrutando
[b] Não recrutando mais
[c] Ativo, não recrutando mais
[d] Recrutando

O **infigratinibe** é uma molécula pequena, inibidor seletivo dos receptores do fator de crescimento fibroblástico (FGFR) dos tipos 1 a 3 (FGFR1, FGFR2 e FGFR3), que está em desenvolvimento para o tratamento oral de displasias esqueléticas pediátricas, incluindo a ACH. Em novembro de 2023 e dezembro de 2024 foram iniciados 2 estudos de **fase 3** para avaliar eficácia e segurança da tecnologia em crianças e adolescentes com ACH. A previsão de conclusão dos estudos é abril de 2026 e maio de 2031, respectivamente.

O **navepegritide** é uma molécula peptídica biológica, moduladora de ligante de peptídeo natriurético tipo C, pró-fármaco com formulação peguilada de ação prolongada e administração subcutânea semanal, que está em desenvolvimento para o tratamento de ACH, entre outras doenças esqueléticas (osteogênese imperfeita e hipocondroplasia). Um estudo de **fase 2/3** que avaliou a eficácia e segurança da tecnologia em crianças (n=84) foi concluído em agosto de 2025, com resultados positivos. Outro estudo de **fase 2/3,** com um número maior de participantes previsto (n=209), foi iniciado em junho de 2023 para avaliar a segurança e eficácia da tecnologia em crianças e adolescentes com ACH, com previsão de conclusão em 2039. No **Nice** foi identificado um relatório de recomendação "aguardando desenvolvimento" para avaliar a navepegritida no tratamento de ACH em indivíduos de 2 a 15 anos.

O **dabogratinibe**, é um inibidor seletivo do receptor do fator de crescimento de fibroblastos-3 (FGFR3) que está em desenvolvimento para o tratamento oral da ACH, bem como para o tratamento de cânceres (câncer de bexiga, tumor do trato urinário, carcinoma de células transicionais, outros tumores sólidos avançados, câncer de bexiga não invasivo muscular). Em março de 2025 foi iniciado um estudo de **fase 2** em crianças com ACH para avaliar a segurança, tolerabilidade e identificar doses potencialmente eficazes da tecnologia.

Relatório preliminar

12. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi realizada busca em junho de 2025 nas seguintes agências internacionais de ATS: CDA-AMC *Canada's Drug – L'Agence des medicaments du Canada* (Canada), SBU *Swedish Council on Health Technology Assessment* (Suecia), HAS *Haute Autorité de Santé* (França), NICE *National Institute for Health and Care Excellence* (Reino Unido), PBS *Pharmaceutical Benefits Scheme* (Australia), IQWiG *Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (Alemanha), AEMPS *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* , *Agencias Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), SMC *Scottish Medicines Consortium* (Escócia).

Os resultados encontrados são apresentados a seguir (Quadro 14).

Quadro 13. Recomendações das agências de ATS.

Agência de ATS	País	Recomendação
CDA-AMC	Canadá	Vosoritida está em avaliação para o tratamento da acondroplasia em pacientes pediátricos cujas epífises não estão fechadas
IQWiG	Alemanha	Vosoritida indicada para acondroplasia ≥ 4 meses, com benefício adicional imensurável ou não quantificável.
NICE	Reino Unido	Vosoritida direcionada ao tratamento da acondroplasia em pacientes com 4 meses ou mais está com processo de avaliação suspenso.
HAS	França	Vosoritida está indicada para tratamento da acondroplasia em pacientes de 4 meses a menos de 5 anos cujas epífises não estejam fechadas.
PBS	Austrália	Vosoritida está recomendado para tratamento da acondroplasia para pacientes pediátricos que ainda não atingiram a estatura final estando as epífises abertas

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** CDA-AMC: *Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*.

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a avaliação da demanda interna tenha como população-alvo crianças com acondroplasia a partir de 2 anos de idade, a maioria das evidências clínicas disponíveis refere-se a participantes com 5 anos ou mais. Apenas uma das publicações incluídas contemplou crianças a partir de 2 anos. Essa limitação compromete a extrapolação dos resultados para toda a população em avaliação, especialmente considerando que os desfechos relacionados ao crescimento podem apresentar diferenças em função da idade.

O conjunto de evidências disponíveis sobre o uso de vosoritida em crianças com acondroplasia cujas epífises encontravam-se abertas indica um sinal consistente de benefício no crescimento, mas acompanhado de incertezas substanciais. Os resultados para crianças com ≥5 anos mostram aumento sustentado da velocidade de crescimento anual e melhora do escore Z de altura, observados em diferentes desenhos. Esses achados são convergentes, mas sua precisão é limitada por amostras pequenas, ausência de controles concomitantes em seguimentos prolongados, uso de comparadores externos suscetíveis a confusão e intervalos de confiança amplos. Em crianças de 2 a 4 anos, a evidência é ainda mais restrita: apenas um EC avaliou esse subgrupo.

Quanto à proporcionalidade corporal, os dados disponíveis indicam ausência de piora da desproporção característica da acondroplasia e, em alguns seguimentos mais longos, há sinal de pequena melhora, embora sem

Relatório Preliminar

mudanças clinicamente relevantes na relação entre segmentos superior e inferior do corpo no curto prazo. Em relação à qualidade de vida, a evidência permanece limitada e pouco conclusiva: os estudos de curto prazo não identificaram diferença relevante entre vosoritida e placebo, e os achados positivos descritos em seguimentos mais longos derivam de amostras pequenas, sem controle e com grande variabilidade, o que impede estabelecer qualquer relação causal.

O perfil de segurança é favorável. Eventos adversos ocorreram em quase todos os participantes, predominando reações leves e transitórias no local da injeção, pirexia e infecções de vias aéreas superiores, com incidência semelhante ao placebo. Eventos adversos graves foram pouco frequentes e, em sua maioria, não relacionados ao fármaco; casos de cifoescoliose cervicotorácica e *geno varo* exigem atenção e monitorização ortopédica contínua. Permanecem incertezas sobre a frequência relativamente alta de imunogenicidade e seus impactos futuros.

A avaliação da qualidade da evidência atribuiu certeza moderada a muito baixa entre os desfechos avaliados devido às limitações já apontadas. Conforme destacado nos estudos incluídos, embora a vosoritida esteja associada a ganho de estatura, parte da comunidade de pessoas de baixa estatura considera o aumento de altura menos relevante que funcionalidade, saúde e redução de complicações clínicas. Até o momento, os estudos não respondem se o tratamento reduz complicações médicas, diminui necessidade de cirurgias e melhora funcionalidade ou qualidade de vida. Assim, o balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis é marcado por um sinal favorável de benefício em crescimento, com segurança aceitável, mas com incerteza relevante. Persistem lacunas sobre desfechos funcionais, complicações, impacto a longo prazo e necessidade futura de intervenções cirúrgicas. Por outro lado, é necessário reconhecer que a acondroplasia é uma condição rara, grave e sistêmica, com impacto desde o nascimento e para a qual não há, no SUS, qualquer terapia medicamentosa específica disponível.

Os dados brasileiros são escassos e restritos a resumos de congresso. Ainda assim, chama atenção a notificação de um possível novo evento adverso associado ao uso do medicamento: hipertricose [33]. A detentora do registro informou que está conduzindo um estudo de mundo real multicêntrico e de coorte ambispectiva, que inclui os desfechos de interesse deste relatório. De acordo com o demandante externo, o protocolo do estudo prevê duas análises interinas (final de 2025 e após o término do recrutamento) e análise final em meados de 2027. Até agosto de 2025, 10 participantes estavam incluídos. A meta é de 50 participantes.

Para avaliar a custo-efetividade da incorporação da tecnologia vosoritida no SUS, para pacientes a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia cujas epífises ainda não estão fechadas, foi elaborado um modelo econômico, no formato de modelo de Markov. Porém, a literatura avaliada não indicou alterações em termos de complicações advindas da doença ou na sobrevida dos indivíduos que usaram a vosoritida, os resultados focaram-se em medidas associados ao aumento da altura dos indivíduos avaliados, proporcionalidade dos membros e qualidade de vida (pelo questionário QoLISSY). Assim, o modelo adotado utilizou como medidas de efetividade a variação do crescimento anual em centímetros (para avaliar a custo-efetividade) e a qualidade de vida (para mensurar a custo-utilidade). Ao se comparar os “Cuidados sintomáticos e de suporte” isoladamente com a associação destes à vosoritida, observou-se que a adição do medicamento, levou um custo incremental de aproximadamente 28 milhões de reais, associada ao incremento da efetividade, traduzida em cm ganhos na altura ao longo do período avaliado, em 25,81 e um aumento de 10,77 no

Relatório preliminar

QoLISSY. A RCEI para vosoritida foi de cerca 1.09 milhões de reais por cm ganho por ano no período avaliado ou RCEI (utilidade) de R$ 2.6 milhões por ano de vida ajustado por qualidade de vida (aferida por QoLISSY). No dossiê do demandante, uma abordagem diferente em estrutura, parâmetros e premissas do modelo do NATS, evidenciou uma RCEI de R$ 1.06/QALY, considerando o uso da vosoritida para pacientes ≥6 meses. Apesar das diferenças entre as razões, todas foram bem superiores ao valor sugerido como limiar de custo-efetividade para situações especiais.

Em relação à AIO realizada, o impacto orçamentário obtido num cenário conservador, que contemplasse inicialmente 10% no 1º ano da tecnologia, progredindo a 50% no 5º ano, seria da ordem de 755 milhões de reais no período de cinco anos. Já num cenário moderado, que abarcasse 20% da população elegível, evoluindo a 60% no quinto ano, esse valor ficaria na ordem de 922 milhões de reais ao longo de 5 anos. Sendo o número de tratamentos com vosoritida custeados ao longo do período de 5 anos, em cada um dos cenários propostos, de 833 e 1.117. Em cada um dos cenários mencionados o dispêndio no 1º ano da introdução seria de cerca de 10 milhões de reais e 20 milhões de reais, respectivamente. Na demanda externa, o impacto orçamentário incremental em 5 anos é de R$ 2,4 bilhões. A divergência entre os resultados decorre, essencialmente, do uso de uma população elegível muito maior e de um *market share* agressivo na demanda externa.

14. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 89/2026 foi aberta de 31 de outubro a 10 de novembro de 2025 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema e 9 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma online, gravado e enviado a todos os inscritos. A representante titular selecionada e a suplente participaram do primeiro encontro preparatório realizado em 18/11/2025 e do segundo encontro preparatório realizado em 04/02/2026. A participação da representante titular ocorreu na 148ª Reunião da Conitec, realizada no dia 11 de fevereiro de 2026 e sua gravação está disponível no endereço eletrônico da Conitec.

O relato apresentado foi realizado pela mãe de paciente em uso de medicamento vosoritida para tratamento do nanismo do tipo acondroplasia. Segundo a narrativa da mãe, a trajetória familiar foi marcada por episódios de preconceito, dores e situações de marginalização social. Em março de 2022, surgiu a possibilidade concreta de melhora na qualidade de vida do filho por meio do tratamento medicamentoso. Após judicialização, o fornecimento do medicamento foi garantido em 11 de abril de 2023.

Desde o início do tratamento, os avanços têm sido considerados significativos. Ao longo de 33 meses, com a aplicação de 1.033 doses, o paciente apresentou ganho de estatura de 16,5 cm, passando de 105,2 cm para 121,7 cm. Esse resultado corresponde a uma velocidade média de crescimento anual de 5,92 cm, indicando resposta clínica favorável. Aos 8 anos de idade, o paciente apresentava idade óssea estimada em 4 anos e 6 meses. Atualmente, sua idade óssea está estimada entre 9 e 10 anos, compatível com a idade cronológica de 11 anos, demonstrando evolução adequada. Observou-se também progressão da envergadura, com ganho total de 16 cm na amplitude dos braços.

Relatório preliminar

Foram relatadas melhorias relevantes na autonomia e independência nas atividades da vida diária, como vestir-se, realizar a própria higiene e escolher roupas adequadas. Exames anuais também evidenciaram melhora na qualidade do sono, com redução de episódios de apneia. No ambiente escolar, o paciente enfrentou situações de bullying, realidade frequentemente relatada por crianças com acondroplasia. Contudo, com os avanços proporcionados pelo tratamento e o fortalecimento da autonomia, tem sido possível promover a construção da autoestima e da autoconfiança.

Quanto à administração, a mãe relatou que as aplicações diárias, embora não sejam simples, têm sido bem toleradas, e o filho compreende que o desconforto momentâneo é pequeno diante dos benefícios do tratamento. O medicamento deve permanecer 30 minutos em temperatura ambiente antes da aplicação. Ela recebeu treinamento para administração domiciliar. A aplicação é subcutânea, realizada diariamente, com rodízio entre braços e coxas, sendo que a própria criança já aplica nas coxas. Em abril de 2026, completam-se três anos de tratamento. Não foram observados eventos adversos relevantes, apenas vermelhidão leve e transitória no local da aplicação.

Por fim, a mãe destacou que as aplicações diárias exigem disciplina, persistência e enfrentamento do desconforto momentâneo. Ainda assim, considera que a dor transitória é pequena diante dos benefícios alcançados, especialmente quanto aos ganhos funcionais, à redução da perspectiva de intervenções cirúrgicas futuras e à ampliação da qualidade de vida.

O vídeo da 148ª Reunião Ordinária pode ser acessado aqui

15.DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

Na 148ª Reunião Ordinária da Conitec, o Comitê discutiu a incorporação da vosoritida para tratamento da acondroplasia, com ênfase nas incertezas quanto à população-alvo e ao melhor recorte etário, além das incertezas clínicas e econômicas para subsidiar uma decisão. Um ponto central da discussão foi a definição da faixa etária elegível, com questionamentos sobre a pertinência de delimitar a recomendação a partir de 5 anos de idade, tendo em vista que a maior parte das evidências clínicas disponíveis avaliou crianças ≥5 anos, e que há maior incerteza para idades menores, o que pode comprometer a extrapolação para faixas etárias mais jovens.

Também foram levantadas dúvidas sobre qual seria a idade ideal para início do tratamento e por quanto tempo o medicamento deveria ser utilizado, incluindo critérios para finalização, destacando-se a necessidade de relacionar a duração do uso ao fechamento epifisário, que pode variar entre indivíduos e entre meninos e meninas. Nesse contexto, embora o especialista tenha ressaltado a relevância do tratamento precoce em função de desfechos clínicos graves (como a discussão sobre descompressão do forame magno e risco de morte súbita), o Comitê registrou que não houve embasamento suficiente para sustentar a indicação em menores de 5 anos com o nível de evidência disponível, recomendando aprofundar a apresentação das evidências por faixa etária.

Por fim, houve preocupação expressiva com a relação custo-efetividade e com o alto impacto orçamentário, avaliados como desafiadores frente às incertezas sobre magnitude de benefício e definição de elegibilidade. Nesse

Relatório preliminar

sentido, foi sugerido que a indústria apresente, na CP, cenários econômicos alternativos (incluindo recortes a partir de 5 anos) e proposta mais competitiva de condições de oferta, uma vez que, em discussão, foram relatadas limitações na resposta da empresa quanto ao preço (mencionando importação direta e ausência de isenção de impostos).

16. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 148ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 11 de fevereiro de 2026, deliberaram, por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em CP, a recomendação preliminar desfavorável à incorporação da vosoritida para tratamento da ACH em pacientes a partir de 6 meses de idade e cujas epífises não estão fechadas.

Para a recomendação foram considerados as incertezas quanto à população-alvo e ao recorte etário (especialmente para menores de 5 anos), dúvidas sobre idade de início, duração e critérios de finalização do tratamento (relacionados ao fechamento epifisário), além de preocupações com a custo-efetividade e o alto impacto orçamentário frente às evidências disponíveis.

Relatório preliminar

17. REFERÊNCIAS

1. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis. 3 de dezembro de 2019;14(1):1.
2. Ceroni JRM, Soares DC de Q, Testai L de C, Kawahira RSH, Yamamoto GL, Sugayama SMM, et al. Natural history of 39 patients with Achondroplasia. Clinics. 2018;73:e324.
3. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. Am J Med Genet A. 9 de maio de 2012;158A(5):1038–45.
4. Fano V, Kim CA, Rosselli P, Dib R El, Shediac R, Magalhães T, et al. Impact of achondroplasia on Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Orphanet J Rare Dis. 4 de dezembro de 2022;17(1):4.
5. Tofts LJ, Armstrong JA, Broley S, Carroll T, Ireland PJ, Koo M, et al. Australian guidelines for the management of children with achondroplasia. J Paediatr Child Health. 11 de fevereiro de 2023;59(2):229–41.
6. Laederich MB, Horton WA. Achondroplasia: pathogenesis and implications for future treatment. Curr Opin Pediatr. agosto de 2010;22(4):516–23.
7. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. The Lancet. julho de 2007;370(9582):162–72.
8. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, et al. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia*. Clinical Pediatric Endocrinology. 2020;29(1):25–42.
9. Llerena J, Kim CA, Fano V, Rosselli P, Collett-Solberg PF, de Medeiros PFV, et al. Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. BMC Pediatr. 19 de agosto de 2022;22(1):492.
10. Alzyoud JAM, Rababah E, Almuhaisen MHO, Al-Qtaitat AI. Bone Age Determination of Epiphyseal Fusion at Knee Joint and Its Correlation with Chronological Age. Medicina (B Aires). 8 de maio de 2024;60(5):779.
11. Murton MC, Drane ELA, Goff-Leggett DM, Shediac R, O'Hara J, Irving M, et al. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. Adv Ther. 29 de setembro de 2023;40(9):3639–80.
12. Savarirayan R, Hoover-Fong J, Ozono K, Backeljauw P, Cormier-Daire V, DeAndrade K, et al. International consensus guidelines on the implementation and monitoring of vosoritide therapy in individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol. 6 de maio de 2025;21(5):314–24.
13. Armstrong JA, Pacey V, Tofts LJ. Medical complications in children with achondroplasia. Dev Med Child Neurol. 2 de agosto de 2022;64(8):989–97.

Relatório preliminar

14. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, Alade AY, Bober MB, Gough E, Hashmi SS, et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study—a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. Orphanet J Rare Dis. 23 de dezembro de 2021;16(1):522.

15. Witt S, Kolb B, Bloemeke J, Mohnike K, Bullinger M, Quitmann J. Quality of life of children with achondroplasia and their parents - a German cross-sectional study. Orphanet J Rare Dis. 9 de dezembro de 2019;14(1):194.

16. Maghnie M, Semler O, Guillen-Navarro E, Selicorni A, Heath KE, Haeusler G, et al. Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study. Orphanet J Rare Dis. 15 de março de 2023;18(1):56.

17. Llerena J, Rosselli P, Aragão A, Valenzuela C, Bertola D, Mendez Y, et al. Lifetime Impact Study for Achondroplasia (LISA): Findings from an observational and multinational study focused on health-related quality of life in individuals with achondroplasia in Latin America. Genetics in Medicine Open. 2024;2:100843.

18. Llerena J, Kim CA, Fano V, Rosselli P, Collett-Solberg PF, de Medeiros PFV, et al. Achondroplasia in Latin America: practical recommendations for the multidisciplinary care of pediatric patients. BMC Pediatr. 19 de agosto de 2022;22(1):492.

19. Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: A 42-year follow-up. Am J Med Genet A. 19 de novembro de 2007;143A(21):2502–11.

20. Baker-Smith CM, Isaiah A, Melendres MC, Mahgerefteh J, Lasso-Pirot A, Mayo S, et al. Sleep-Disordered Breathing and Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. J Am Heart Assoc. 21 de setembro de 2021;10(18).

21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bula – Voxzogo (vosoritida). 2025.

22. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet. setembro de 2020;396(10252):684–92.

23. Clinton JL, Magalhaes TSPC, Bordallo AP, Collett-Solberg PF. Hypertrichosis associated with the use of C-type natriuretic peptide analogue: a case report. J Med Case Rep. 22 de abril de 2025;19(1):185.

24. Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, Phillips J, Polgreen LE, Tofts L, et al. Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3–59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Child Adolesc Health. janeiro de 2024;8(1):40–50.

Relatório preliminar

25. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. New England Journal of Medicine. 4 de julho de 2019;381(1):25–35.

26. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. Genetics in Medicine. dezembro de 2021;23(12):2443–7.

27. Savarirayan R, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong JE, Harmatz P, et al. Sustained growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia from an ongoing phase 3 extension study. Med (N Y). 9 de maio de 2025;6(5):100566.

28. Savarirayan R, Irving M, Wilcox WR, Bacino CA, Hoover-Fong JE, Harmatz P, et al. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia are accompanied by improvements in physical and social aspects of health-related quality of life. Genet Med. dezembro de 2024;26(12):101274.

29. Cormier-Daire V, Edouard T, Isidor B, Mukherjee S, Pimenta JM, Rossi M, et al. Real-World Safety and Effectiveness of Vosoritide in Children with Achondroplasia: French Early Access Program. Horm Res Paediatr. 25 de janeiro de 2025;1–17.

30. Sawamura K, Kitoh H, Kamiya Y, Mishima K, Matsushita M, Imagama S. Changes in the Alignment of the Spine and Lower Limb in Children With Achondroplasia Treated With Vosoritide: A Single-center, 1-year Follow-up Prospective Study. Journal of Pediatric Orthopaedics. setembro de 2025;45(8):519–24.

31. Reincke S, Semler O, Junghänel-Welzing S, Stasek S, Rehberg M, Pfeiffer E, et al. Real-world Outcome of Vosoritide Treatment in Children With Achondroplasia: A 12-month Retrospective Observational Study. J Endocr Soc. 24 de março de 2025;9(5).

32. Rua IB, Silva I, Beger C, Gomes C, Pais MJ, Mirante A, et al. Real-World Safety and Effectiveness of Vosoritide in Achondroplasia: Results from a Single Center in Portugal. Adv Ther. 5 de agosto de 2025;42(8):3726–42.

33. Clinton JL, Magalhaes TSPC, Bordallo AP, Collett-Solberg PF. Hypertrichosis associated with the use of C-type natriuretic peptide analogue: a case report. J Med Case Rep. 22 de abril de 2025;19(1):185.

34. Paula BA, Magalhaes T, Botti H, Horovitz D, Llerena JJ, Collett-Solberg P. A single center real world experience with vosoritide for the treatment of children with achondroplasia. Endocrine Abstracts. 9 de maio de 2025;

35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília, DF; 2014.

Relatório preliminar

36. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. Value in Health. janeiro de 2022;25(1):3–9.

37. Alves C, Raskin S, Pinto Jr A, Brito A, Azevedo A, Kocki C. Acondroplasia: etiologia, apresentação clínica e tratamento (Diretriz). Rio de Janeiro; 2023.

38. Crowder C, Austin D. Age ranges of epiphyseal fusion in the distal tibia and fibula of contemporary males and females. J Forensic Sci. setembro de 2005;50(5):1001–7.

39. Llerena J, Rosselli P, Aragão A, Valenzuela C, Bertola D, Mendez Y, et al. Lifetime Impact Study for Achondroplasia (LISA): Findings from an observational and multinational study focused on health-related quality of life in individuals with achondroplasia in Latin America. Genetics in Medicine Open. 2024;2:100843.

40. Ministério da Saúde. SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME no SUS.

41. Rohenkohl AC, Bullinger M, Quitmann J. [Quality of life in children, adolescents, and young adults with achondroplasia]. Orthopade. março de 2015;44(3):212–8.

42. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília, DF; 2022.

43. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília; 2012.

44. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População. 2024.

45. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados.

46. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

47. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/home.do.

48. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/.

49. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/homepage.

Relatório preliminar

50. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm.

51. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: https://www.nice.org.uk.

52. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2025. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/.

53. Clarivate Analytics. Cortellis Competitive Intelligence [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.cortellis.com/intelligence/login.do

54. European Patent Office. European Patent Office – Espacenet Advanced Search [Internet]. 2025. Disponível em: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP

55. World Intellectual Property Organization. Patentscope Search – World Intellectual Property Organization [Internet]. 2025. Disponível em: https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf

56. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial – Base de Patentes [Internet]. 2025. Disponível em: https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login

57. Brasil. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. 1996.

58. Brasil. Lei nº 10.196, de 14 de fevereiro de 2001. 2001.

Relatório preliminar

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de inclusão

População

Crianças a partir de 2 anos de idade com diagnóstico de acondroplasia molecularmente confirmada (variante *FGFR3*) com epífises abertas

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a vosoritida, comercializada na forma de frasco-ampola contendo 0,4 mg ou 0,56 mg ou 1,2 mg de pó liofilizado para solução.

Comparadores

Comparação com tratamento de suporte, incluindo cuidados paliativos, fisioterapias, cirurgias corretivas, ou placebo.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas, foram priorizados os desfechos de proporcionalidade corporal (relação tronco/pernas), velocidade anual de crescimento, ganho cumulativo de altura, mudança no escore Z de altura, redução de cirurgia corretiva, qualidade de vida, mortalidade e segurança (eventos adversos totais e graves, eventos adversos emergentes de tratamento).

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos fase 2 e 3 e estudos de seguimento.

Critérios de exclusão

- Estudos que não avaliam os desfechos elencados neste PTC;
- Publicações que não atendam aos critérios de inclusão, registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, publicações de apresentações em congressos e eventos científicos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais estudos, foi realizada uma busca no mês de junho de 2025 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, Embase, LILACS via BVS, Cochrane Library e PROSPERO. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma dos registros.

Relatório preliminar

Os descritores foram combinados com os operadores booleanos *AND* ou *OR*, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. No quadro a seguir, são detalhadas as estratégias de busca.

Quadro A1. Estratégia de busca nas plataformas consultadas no mês de abril/2025.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Registros
MELDLINE/PubMed	((((((((achondroplasia[MeSH Terms]) OR (achondroplasias[MeSH Terms])) OR (achondroplasia[Title/Abstract])) AND (Paediatric)) OR (paediatric[Title/Abstract])) OR (child[Title/Abstract])) AND (vosoritida)) OR (vosoritida[MeSH Terms])) OR (vosoritida[Title/Abstract])	10
Embase	('achondroplasia'/exp OR achondroplasia:ti,ab) AND ('vosoritide'/exp OR vosoritide:ti,ab) AND ('child'/exp OR 'infant'/exp OR 'adolescent'/exp OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR child*:ti,ab OR infant*:ti,ab OR adolescen*:ti,ab)	149
LILACS/BVS	(achondroplasia) OR (achondroplasias) AND (vosoritida) AND (child)	1
Cochrane Library	#1 (paediatric) AND (vosoritida) #2 (paediatric) #3 (vosoritid) #4 #1 AND #2 AND #3	8
Prospero	(achondroplasia) AND (vosoritida)	4
TOTAL		**172**

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por dois avaliadores independentes, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo, seguida pela etapa de leitura do texto completo. Empregou-se o aplicativo *web Rayyan* para realizar a exclusão das referências duplicadas e todo o processo de triagem dos estudos em avaliação. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

Um total de onze publicações foram selecionadas. Desses, seis publicações foram incluídas na síntese de evidências.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por um único avaliador em planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Foram extraídas as seguintes informações: características dos estudos e intervenção, características dos participantes e resultados para os desfechos, conforme descritos nos estudos originais.

Análise do risco de viés

O risco de viés dos estudos incluídos foi estimado a partir da ferramenta de Risco de Viés 2 (RoB-2) para o estudo tipo ensaio clínico randomizado, fase 2 e fase 3; e para o estudo de mundo real e estudos de extensão de braço único (sem grupo-comparador) foi utilizado como ferramenta de avaliação o checklist do Joanna Briggs Institute (JBI) para Série de Casos (*JBI for Case Series*), instrumento padronizado indicado para pesquisas em que todos os participantes recebem a mesma intervenção. Este checklist examina dez dimensões: (1) definição explícita dos critérios de inclusão, (2) padronização e confiabilidade do diagnóstico, (3) validade do método diagnóstico, (4) inclusão consecutiva dos participantes, (5) completude da série (ausência de perdas injustificadas), (6) descrição demográfica detalhada, (7)

Relatório preliminar

descrição clínica basal, (8) clareza dos desfechos e do período de seguimento, (9) identificação precisa do(s) centro(s) assistencial(is) e (10) adequação da análise estatística.

As análises de risco de viés estão detalhadas no **Apêndice 4**, com os julgamentos e os respectivos motivos explicitados.

Síntese e análise de dados

Foram elaboradas tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos. Os resultados de interesse foram apresentados por meio de descrição narrativa dos principais achados, empregando estatística descritiva disponível, pontuações em ferramentas específicas, diferenças entre medidas. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos. Para alguns desfechos foram apresentadas comparações entre a intervenção e o comparador, conforme dados disponíveis nos estudos incluídos.

Avaliação da certeza da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Em conjunto, há seis quadros que demonstram a certeza de evidência para os diferentes estudos incluídos (incluindo os estudos de mundo real) e desfechos avaliados.

No ensaio clínico, fase 3, pivotal a certeza da evidência variou de moderada a muito baixa, dependendo do desfecho. Os domínios que mais contribuíram para os rebaixamentos foram evidência indireta, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos; e imprecisão, em virtude de o IC perpassar o valor nulo ou ter elevada amplitude. Nas extensões do estudo de fase 3 a certeza da evidência variou de baixa a muito baixa, dependendo do desfecho, sendo que os domínios que contribuíram para os rebaixamentos foram alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes; evidência indireta, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos; e imprecisão, em virtude de o IC apresentar elevada amplitude.

No ensaio clínico de fase 2, braço único, a certeza da evidência variou de baixa a muito baixa, sendo que os domínios que mais contribuíram para os rebaixamentos foram alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes; evidência indireta, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos; e imprecisão, em virtude de o IC perpassar o efeito nulo. Enquanto que o ensaio clínico fase 2, com comparador, a certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos, sendo que os domínios que contribuíram para os rebaixamentos foram inconsistência (heterogeneidade clínica entre coortes etárias com diferentes doses e padrões de crescimento, reduzindo a confiança na estimativa única de efeito), evidência indireta (não há análise estratificada por coorte em concordância com a PICO), imprevisão (IC perpassa o valor nulo ou apresenta elevada amplitude) e viés de publicação (evidência deriva de um único estudo pequeno, patrocinado pela indústria e potencialmente sujeito à publicação seletiva).

Nos estudos de mundo real, a certeza da evidência foi considerada baixa para todos os desfechos, sendo que os domínios que contribuíram para os rebaixamentos foram alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios

Relatório preliminar

e ausência de controles concomitantes e evidência indireta, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos em um dos estudos.

Relatório preliminar

Quadro A2. Avaliação da certeza de evidências a partir do ensaio clínico entre vosoritida *versus* placebo (fase 3, seguimento: 52 semanas)

Avaliação da qualidade da evidência							№ de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	**Vosoritida/Placebo**			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano; seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave[a]	não grave	nenhum	60/61	LSMD +1,57 cm/ano (IC 95% 1,22-1,93)	⊕⊕⊕◯ Moderada	CRÍTICO
Escore Z de altura (seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave[a]	não grave	nenhum	60/61	LSMD +0,28 (IC 95% 0,17- 0,39)	⊕⊕⊕◯ Moderada	IMPORTANTE
Crescimento proporcional dos segmentos corporais (relação segmento superior:inferior; seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave[a]	grave[b]	nenhum	60/61	LSMD -0,01 (IC 95% -0,05 – 0,02)	⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos (seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave[a]	grave[b]	nenhum	60/61	Vosoritida: 59/60 (98%) Placebo: 60/61 (98%) RR ≈ 0,99 (IC 95% 0,95 – 1,05)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves (seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	não grave	grave[a]	Muito grave[b,c]	nenhum	60/61	Vosoritida: 3/60 (5%) Placebo: 4/61 (7%) RR 0,76 (IC 95% 0,18 – 3,26)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; RR – Risco relativo; LSMD: diferença média dos mínimos quadrados

Explicações:

a. *downgrading* de um nível, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos;

b. *downgrading* de um nível, pois o IC perpassa o valor nulo (ausência de efeito);

c. *downgrading* de um nível, pois o IC apresenta elevada amplitude.

Relatório preliminar

Quadro A3. Avaliação da certeza de evidências a partir do ensaio clínico entre vosoritida *versus* placebo (fase 2, seguimento: 52 semanas)

Avaliação da qualidade da evidência							№ de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	**Vosoritida/Placebo**			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano; seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	grave[a]	não grave	grave[b]	viés de publicação detectado[c]	15/16	LSMD 1,10 cm/ano (IC 95% 0,13 a 2,07)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Escore Z de altura (seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	grave[a]	não grave	grave[d]	viés de publicação detectado[c]	15/16	LSMD 0,33 (IC 95% 0,00 a 0,67)	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE
Crescimento proporcional dos segmentos corporais (relação segmento superior:inferior; seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	grave[a]	não grave	grave[d]	viés de publicação detectado[c]	15/16	LSMD −0,06 (IC 95% −0·20 a 0,09)	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos (população total, seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	grave[a]	grave[e]	não grave	viés de publicação detectado[c]	15/16	Todos os participantes relataram ao menos um evento adverso, predominando reações leves e transitórias no local da injeção	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves (população total, seguimento: 52 semanas)										
1	estudos clínicos	não grave	grave[a]	grave[e]	grave[d]	viés de publicação detectado[c]	15/16	Vosoritida: 3/43 Placebo: 6/32 RR 0,37 (IC 95 % 0,10 a 1,38)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; RR – Risco relativo; LSMD: diferença média dos mínimos quadrados

Explicações:

a. *downgrading* de um nível, pois há heterogeneidade clínica entre coortes etárias com diferentes doses e padrões de crescimento, reduzindo a confiança na estimativa única de efeito.

b. *downgrading* de um nível, pois o IC apresenta elevada amplitude;

c. *downgrading* de um nível, devido a evidência derivar de um único estudo pequeno, patrocinado pela indústria e potencialmente sujeito à publicação seletiva.

d. *downgrading* de um nível, pois o IC perpassa o valor nulo (ausência de efeito);

e. *downgrading* de um nível, pois não há análise estratificada por coorte em concordância com a PICO.

Relatório preliminar

Quadro A4. Avaliação da certeza de evidências a partir do ensaio clínico de braço único (fase 2, seguimento: 42 meses)

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vosoritida			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	30	DM +1,46 cm/ano (IC 95% -0,15 a 3,07)	⊕◯◯◯ Muito baixa	CRÍTICO
Escore Z de altura										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	Não grave	nenhum	30	DM +1,03 (IC 95% 0,81 a 1,24)	⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	35	Todos os participantes apresentaram EAs leves e transitórios predominam (reação no local da injeção).	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	35	4/35 (11 %)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; DM – Diferença de média; EAs – Eventos adversos;
Explicações:
a. downgrading de um nível devido ao alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes
b. *downgrading* de um nível, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos;
c. *downgrading* de um nível, pois o IC perpassa o valor nulo (ausência de efeito).

Relatório preliminar

Quadro A5. Avaliação da certeza de evidências a partir do ensaio clínico de braço único (fase 3, seguimento: 2 anos)

Avaliação da qualidade da evidência							№ de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vosoritida/Não tratados			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	44/38	As crianças tratadas continuamente com vosoritida mantiveram velocidade de crescimento relativamente estável (5,39 → 5,52 cm/ano). Já aquelas que migraram do placebo para o tratamento mostraram aumento de 3,81 → 5,43 cm/ano. Esse resultado dos participantes que migraram para o tratamento com vosoritida se assemelhou ao efeito inicial observado no braço vosoritida no início do tratamento do estudo randomizado.	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Escore Z de altura										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	52/38	A comparação entre o grupo vosoritida com dados de pacientes não tratados (considerando o período placebo e um ano adicional do estudo observacional anterior ao início do estudo randomizado controlado) mostrou uma LSMD de +0,44 (IC 95% 0,25 a 0,63)	⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Crescimento proporcional dos segmentos corporais (relação segmento superior:inferior)										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	45/38	A comparação entre o grupo vosoritida com dados de pacientes não tratados (considerando o período placebo e um ano adicional do estudo observacional anterior ao início do estudo randomizado controlado) mostrou uma LSMD de -0,05 (IC 95% -0,09 a -0,01)	⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	119/-	98 % tiveram EAs leves. Não foram detectados novos EAs.	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	119/-	0/119	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; LSMD: diferença média dos mínimos quadrados; EAs – Eventos adversos.
Explicações:
a. downgrading de um nível devido ao alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes.
b. *downgrading* de um nível, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos;

Relatório preliminar

Quadro A6. Avaliação da certeza de evidências a partir do ensaio clínico de braço único (fase 3, seguimento: 4,5/6 anos)

Avaliação da qualidade da evidência							№ de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**	**Vosoritida/Não tratados***			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	119/1374	A média dessas diferenças foi de 1,84 ± 0,38 cm/ano em meninos e 1,44 ± 0,63 cm/ano em meninas. Isso representaria um ganho adicional estimado em altura de 20 cm para meninos e 16 cm para meninas ao longo do período de 11 anos em comparação com a acondroplasia não tratada.	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Escore Z de altura										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	119/1374	3 anos de tratamento: +0,89 (0,44) 4,5 anos de tratamento: +1,28 (0,47)	⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Crescimento proporcional dos segmentos corporais (relação segmento superior:inferior)										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	119/1374	Aos 4,5 anos, as médias das mudanças em relação à linha de base foram de –0,18 (DP 0,16; IC 95% -0,26 a -0,10), –0,08 (DP 0,31; IC 95% -0,30 a -0,14) e –0,03 (DP 0,12; IC 95% -0,14 a -0,08), para cada um dos três grupos etários na linha de base ≥5 a <8, ≥8 a <11, e ≥11 anos, respectivamente	⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Qualidade de vida (QoLISSY; seguimento: 52 semanas)										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	grave[c]	nenhum	119	relatado por cuidadores (3 anos de tratamento): + 3,25 (15,48) autorrelatado pelos participantes (3 anos de tratamento): +5,43 (17,74)	⊕◯◯◯ Muito baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	119	118/119 (99,2%)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves										
1	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	119	22/119 (18,5%)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; DM – Diferença de média; EAs – Eventos adversos; * coorte externa de crianças com acondroplasia provenientes do estudo observacional CLARITY (coorte de história natural).
Explicações:
a. downgrading de um nível devido ao alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes.
b. *downgrading* de um nível, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos.
c. downgrading de um nível, pois o IC apresenta elevada amplitude.

Relatório preliminar

Quadro A7. Avaliação da certeza de evidências a partir dos estudos de mundo real (seguimento: 12 meses)

	Avaliação da qualidade da evidência						№ de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vosoritida			
Velocidade de crescimento anual (cm/ano)										
3	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	65	Os três resultados são consistentes, reportando ganhos médios que variam entre 5,4 e 6,0 cm/ano	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Escore Z de altura										
4	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	97	Os quatro estudos demonstram uma melhora consistente e predominantemente estatisticamente significativa no escore Z de altura, com ganhos médios variando de +0,3 a +0,52.	⊕⊕◯◯ Baixa	IMPORTANTE
Eventos adversos										
4	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	134	Eventos predominante leves e relacionados à reação no local da injeção)	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos graves										
4	Estudo de braço único	grave[a]	não grave	grave[b]	não grave	nenhum	134	Nenhum evento foi reportado	⊕⊕◯◯ Baixa	CRÍTICO

Legenda: IC – Intervalo de confiança; EAs – Eventos adversos;
Explicações:
a. *downgrading* de um nível devido ao alto risco de viés decorrente de estudos abertos, exploratórios e ausência de controles concomitantes.
b. *downgrading* de um nível, devido ausência de dados diretos para a faixa etária de 2–4 anos em um dos estudos.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

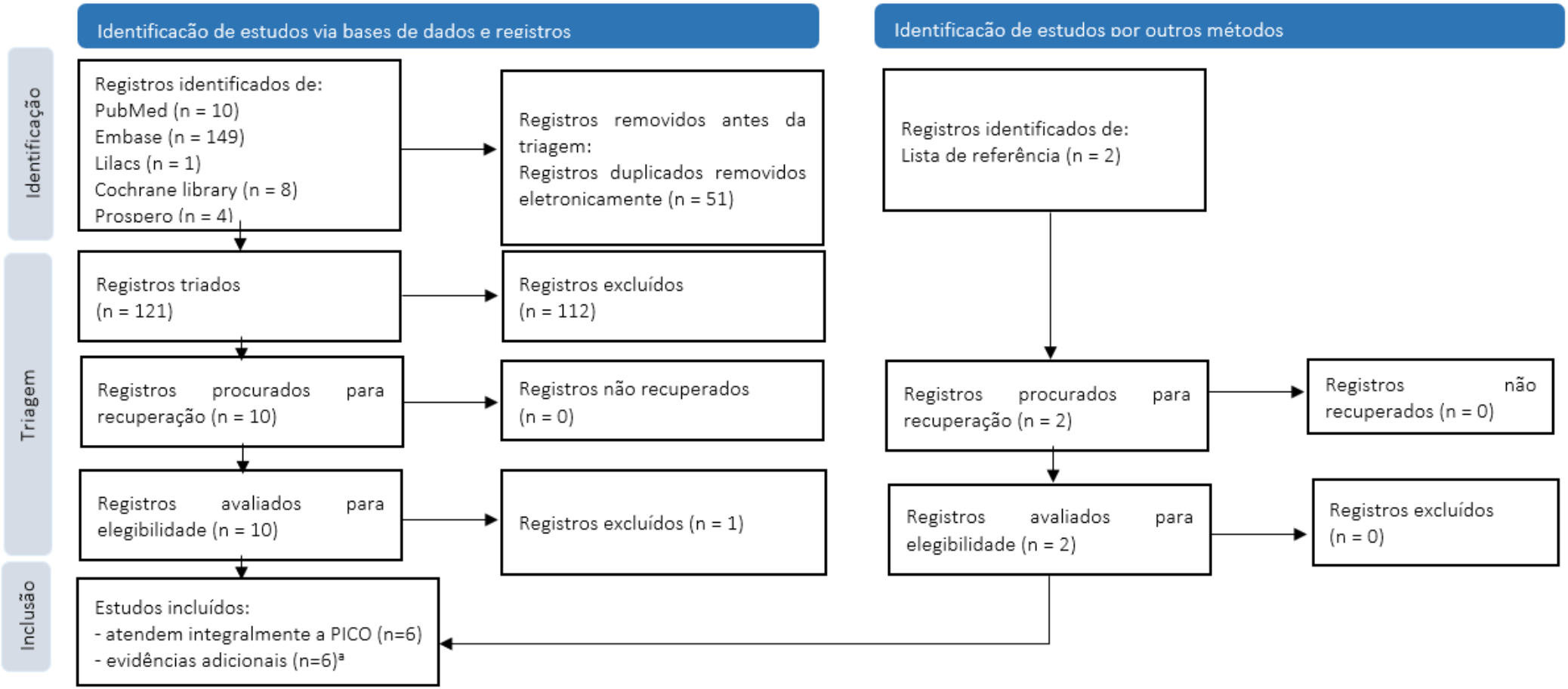

Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Legenda: [a]Estudos incluídos apesar de não atenderam integralmente a PICO, por trazerem informações relevantes sobre a população de interesse.

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

Quadro A8. Estudos excluídos na triagem por texto completo, com os respectivos motivos.

Primeiro autor e ano	Título	Motivo de exclusão
Khan et al., 2024	*Efficacy and Safety of vosoritide in treatment of Patients with achondroplasia- A systematic review and meta analysis*	Revisão sistemática sem metanálise cujos estudos primários foram incluídos no relatório

Relatório preliminar

APÊNDICE 4 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés de ensaios clínicos é apresentada no Quadro A9. O ensaio clínico avaliado, fase 2 e 3, apresenta baixo risco de viés segundo o ROB-2. No ensaio de fase 2, para o processo de randomização, a sequência foi gerada por um fornecedor externo em blocos de quatro, estratificada por faixas etárias, e implementada por um sistema IVRS/IWRS; nem o patrocinador nem os centros tinham acesso à lista até o *database lock*. As características basais das crianças mostraram equilíbrio clínico aceitável entre os braços, corroborando a eficácia da ocultação. Além disso, participantes, cuidadores, investigadores e avaliadores permaneceram mascarados e havia um plano para evitar quebra de cegamento por dados laboratoriais. A adesão foi alta: média de apenas 4,8 doses perdidas no grupo vosoritida *versus* 7,5 no placebo em 52 semanas, sem desvios sistemáticos que pudessem enviesar a estimativa de efeito. A taxa de desistência foi de apenas uma criança em cada braço do estudo. O plano estatístico pré-especificado determinou imputação linear ou múltipla e incluiu análises de sensibilidade para esses raros casos, reduzindo a probabilidade de viés ligado a perdas. O desfecho primário é objetivo e as medições seguiram protocolo padronizado. Por fim, foi um estudo previamente registrado (EudraCT 2016-003826-18).

No ensaio de fase 3, a randomização foi aleatória e centralizada por sistema eletrônico (ALMAC), estratificada por sexo e Tanner; o grupo tratado e controle apresentam linha de base equilibrada; é um estudo duplo-cego (participantes, cuidadores e investigadores cegos ao grupo) com administração diária subcutânea supervisionada; com desfechos objetivos e padronizados e com apenas dois participantes que desistiram do tratamento. Além de que os avaliadores dos desfechos estavam cegos à alocação e foi um estudo registrado previamente (ClinicalTrials.gov NCT03197766) com desfechos primários e secundários pré-especificados. É importante mencionar que houve alteração durante o estudo, com desfechos inicialmente exploratórios promovidos a secundários por emenda ao protocolo com justificativa explícita no texto. Os resultados relatados no artigo coincidem com o protocolo e foram seguidos procedimentos de *gatekeeping* e controle do erro tipo I.

Quadro A9. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ROB-2 para ensaios clínicos randomizados e controlados.

Estudos	Domínio 1 Processo de Randomização	Domínio 2 Desvios das intervenções planejadas	Domínio 3 Dados de desfecho ausentes	Domínio 4 Mensuração do desfecho	Domínio 5 Seleção do resultado relatado	Risco de viés geral
Savarirayan et al. (2020)	Baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo
Savarirayan et al. (2024a)	Baixo	baixo	baixo	baixo	baixo	baixo

Os demais estudos são abertos (Quadro A10), exploratórios e a ausência de grupos controle concomitantes em seguimentos prolongados impede o controle adequado de fatores de confusão que variam ao longo do tempo. Para compensar essa limitação, recorre-se a comparadores externos, que são inerentemente sujeitos a diferenças não controláveis entre populações, períodos e métodos de mensuração, resultando em confusão residual importante. Em

Relatório preliminar

conjunto, essas limitações estruturais do desenho impedem que as análises estatísticas isolem de forma confiável o efeito da intervenção, caracterizando alto risco de viés, especialmente no domínio analítico. **Quadro A10**. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta do Joanna Briggs Institute (JBI).

Estudos	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	Risco de viés
Savarirayan et al. (2019)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Savarirayan et al. (2021)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Savarirayan et al. (2024b)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Savarirayan et al. (2024c)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Cormier-Daire et al. (2025)	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Sawamura et al (2025)	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Reincke et al. (2025)	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto
Rua et al, (2025)	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto

Legenda: D1 - Critérios de Inclusão; D2 - Medida adequada da condição; D3 - Método adequado de identificação da condição; D4 - Inclusão consecutiva de participantes; D5 - Inclusão completa de participantes; D6 - Clareza da caracterização sociodemográfica; D7 - Clareza da caracterização clínica; D8 - Relato de desfechos e seguimento; D9 - Clareza sobre a região geográfica / população; D10 - Adequabilidade da análise estatística.

Relatório preliminar

APÊNDICE 5 – Custos utilizados na análise econômica e AIO

Tabela A1- Dose por peso conforme recomendação da bula do medicamento vosorotida

Peso corporal (kg)	Dose (mg)	Voxzogo 0,4 mg Diluente (água para injetáveis): 0,5 mL Concentração: 0,8 mg/mL		Voxzogo 0,56 mg Diluente (água para injetáveis): 0,7 mL Concentração: 0,8 mg/mL		Voxzogo 1,2 mg Diluente (água para injetáveis): 0,6 mL Concentração: 2 mg/mL	
		Volume de injeção diária					
		mL	Unidades	mL	Unidades	mL	Unidades
5	0,16 mg	0,20 mL	20 U				
6-7	0,20 mg	0,25 mL	25 U				
8-11	0,24 mg	0,30 mL	30 U				
12-16	0,28 mg			0,35 mL	35 U		
17-21	0,32 mg			0,40 mL	40 U		
22-32	0,40 mg			0,50 mL	50 U		
33-43	0,50 mg					0,25 mL	25 U
44-59	0,60 mg					0,30 mL	30 U
60-89	0,70 mg					0,35 mL	35 U
≥ 90	0,80 mg					0,40 mL	40 U

Fonte: bula do medicamento

Tabela A2- Estimativa do peso médio por faixa etária de interesse, cálculos da dose média da faixa etária e do custo do medicamento vosoritida por dose (dose diária e anual).

Idade	Faixa Peso (percentil 50) Menino/menina	Média peso (kg)	Custo diário (R$)**	Custo anual (R$)**
2-3	9-12,5/9-12	10,6	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
3-4	12,5-14/12-13,5	13	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
4-5	14-16/13,5-14,5	14,5	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
5-6	16-17/14,5-16	15,9	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**

6-7	17-18,5/16-18	17,4	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
7-8	18,5-21/18-20	19,4	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
8-9	21-23/20-22	21,5	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
9-10	23-25/22-24	23,5	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
10-11	25-28,5/24-26,5	26	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
11-12	28,5-30/26,5-30	28,3	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
12-13	30-35/30-33	32	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
13-14	35-38/33-36	35,5	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
14-15	38-42/36-40	39	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
15-16	42-44/40-42	42	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
16-17	44-48/42-44	44,5	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**
17-18	48-50/44-46	47	R$ 2.484,71	**R$ 906.919,15**

*Neumeyer L, Merker A, Hagenäs L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. Am J Med Genet A. 2021 Feb;185(2):401-412. doi: 10.1002/ajmg.a.61974. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33220165; PMCID: PMC7839678. **Cálculos com base na posologia: 15mcg/kg peso.

**Considerando que o fabricante ofereceu um preço igual para todas as apresentações do vosoritida e que as seringas são de uso único, independente do peso todos utilizarão o equivalente a uma seringa por dia (apenas a apresentação utilizada vai variar conforme o peso), o que acontecerá é que o custo diário, mensal e anual do medicamento em questão será rigorosamente o mesmo.

Relatório preliminar

Tabela A2- Procedimentos contabilizados no cálculo do custo médio dos "Cuidados de saúde sintomáticos e de suporte"

Procedimento	Número de vezes	Custo individual (R$)	Total (R$) dos 2-16 anos	Fonte
02.11.07.004-1 - AUDIOMETRIA TONAL LIMIAR (VIA AEREA / OSSEA)	anual	R$21,00	R$336,00	Acondroplasia: etiologia, apresentação clínica e tratamento (Diretriz SBP,2023) e SIGTAP
03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	catorze	R$10,00	R$ 140,00	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
03.01.01.019-6 - AVALIAÇÃO CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS RARAS - EIXO I: 1-ANOMALIAS CONGÊNITAS OU DE MANIFESTAÇÃO TARDIA	uma	R$800,00	R$800,00	Acondroplasia: etiologia, apresentação clínica e tratamento (Diretriz SBP,2023) e SIGTAP
Procedimentos cirúrgicos/paciente= 2 (aproximado de 1,7). Distribuição aproximada: 53% otorrinolaringologia, 25% traumato-ortopedia, 6% neuro e 16% outras (Llerena J Jr et al, 2024)				
Procedimentos incluídos para cálculo do custo médio de um procedimento cirúrgico médio por indivíduo com acondroplasia e valor por procedimento				
04.04.01.001-6 – ADENOIDECTOMIA	12%	R$ 1079,10	R$ 129,49	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.04.01.002-4 – AMIGDALECTOMIA	13%	R$ 1073,00	R$ 139,49	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.04.01.003-2 - AMIGDALECTOMIA COM ADENOIDECTOMIA	15%	R$1183,81	R$ 177,57	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.04.01.025-3 - PARACENTESE DO TIMPANO	10%	R$ 14,66	R$ 1,47	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.04.01.023-7 - MICROCIRURGIA OTOLOGICA	10%	R$ 376,75	R$ 37,68	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.08.03.073-9 - TRATAMENTO CIRÚRGICO DE DEFORMIDADE DA COLUNA VIA POSTERIOR OITO NIVEIS	10%	R$2970,15	R$ 297,02	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.08.06.003-4 - ALONGAMENTO E/OU TRANSPORTE ÓSSEO DE OSSOS	10%	R$809,74	R$ 80,97	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP

Relatório preliminar

LONGOS (EXCETO DA MÃO E DO PÉ)				
04.08.03.036-4 - DESCOMPRESSÃO OSSEA NA JUNÇÃO CRANIO-CERVICAL VIA POSTERIOR	6%	R$ 1265,63	R$ 75,94	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.08.05.006-3 - ARTROPLASTIA TOTAL PRIMÁRIA DO JOELHO	5%	R$5622,68	R$ 281,13	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
04.08.06.071-9 – VIDEOARTROSCOPIA	9%	R$500,00	R$ 45,00	Llerena J Jr et al, 2024 e SIGTAP
	Valor médio	R$ 1.265,76	R$ 2.531,51	----------
		TOTAL	**R$ 3.807,51**	**----------**

Relatório preliminar

APÊNDICE 6 - Análises de Sensibilidade da Avaliação Econômica realizada

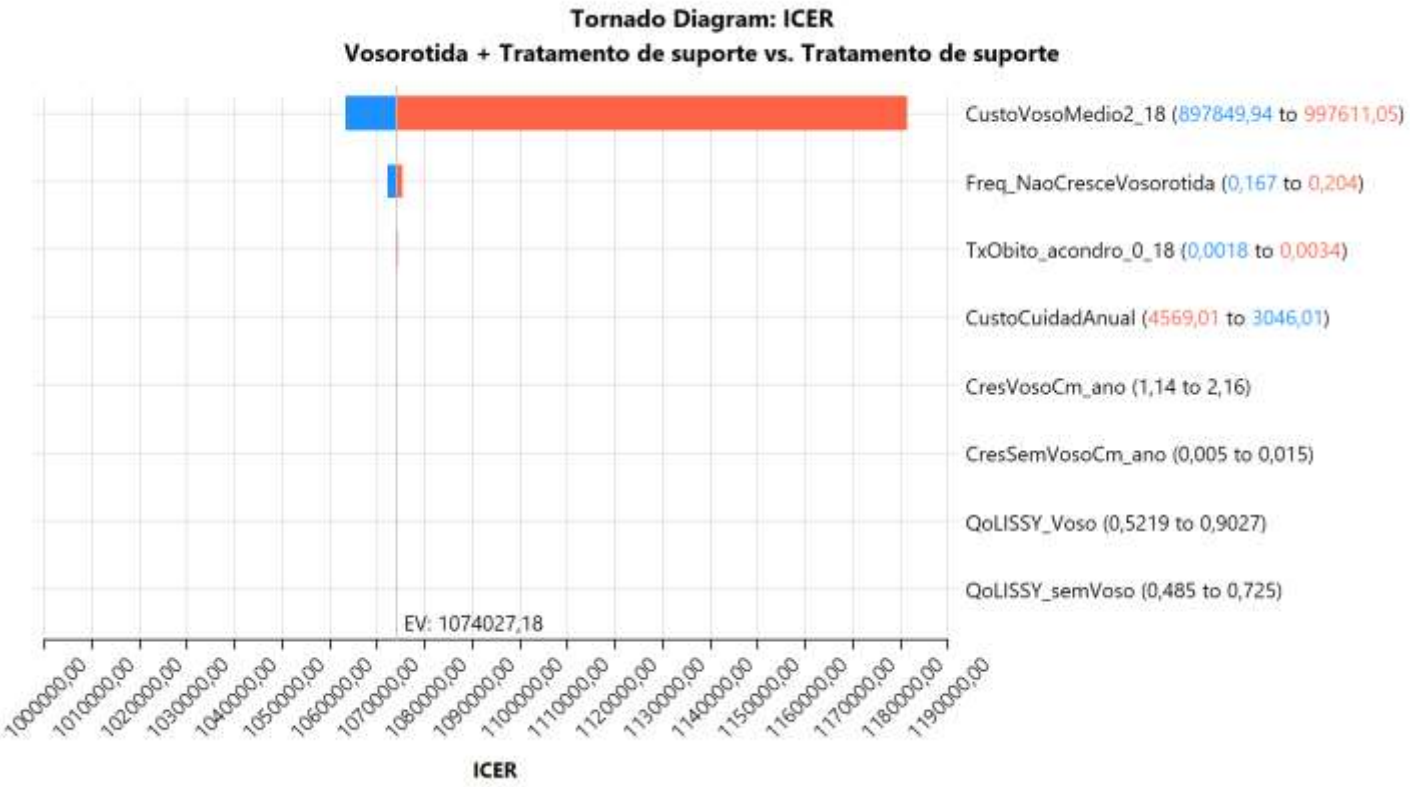

Figura A2. Análise de sensibilidade determinística, representada por Diagrama de Tornado.

Relatório

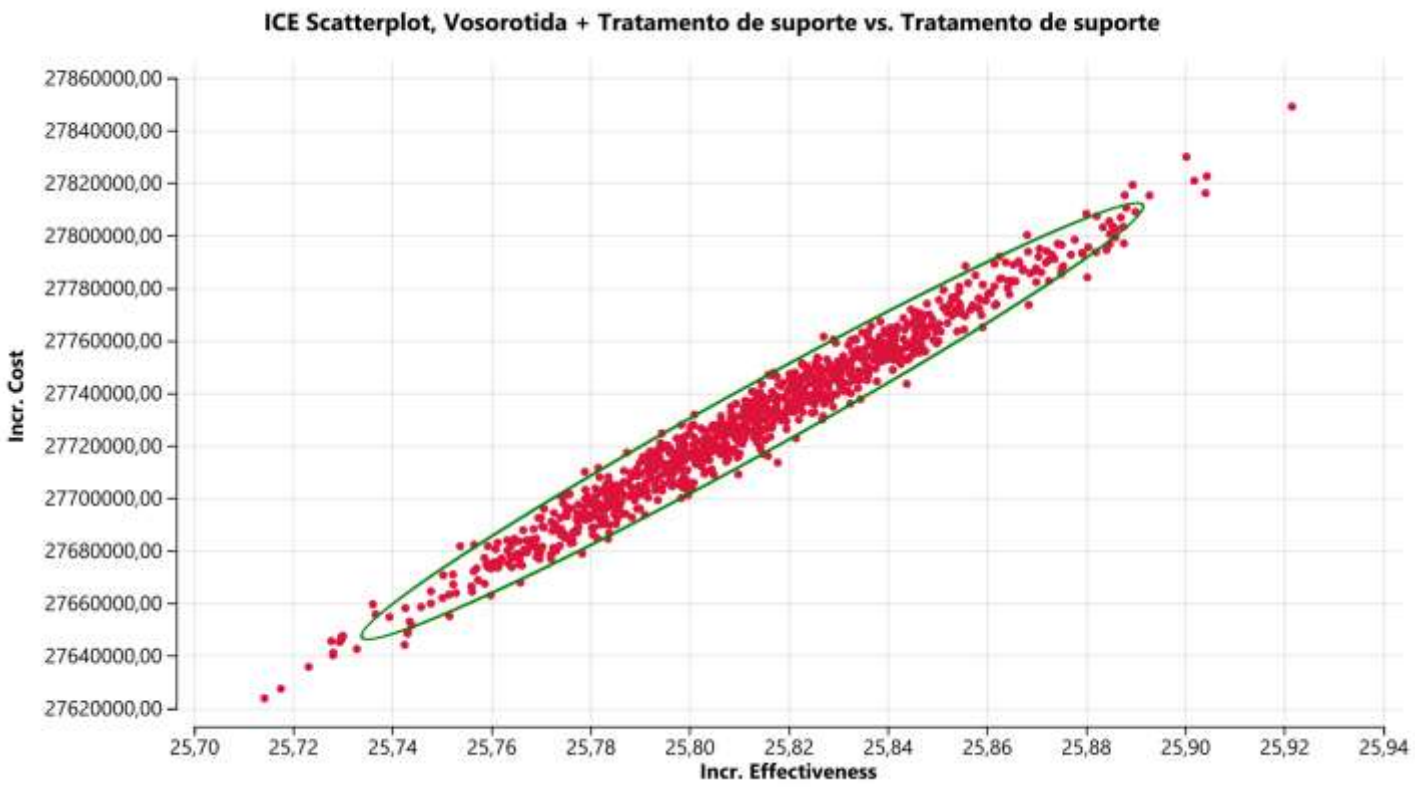

Figura A3. Análise de sensibilidade probabilística, representada por diagrama de dispersão (scatter-plot).

Relatório pre

APÊNDICE 7- Cálculos da população passível de uso do medicamento vosoritida a partir do ano de sua implantação e da população atingida em cada um dos cenários projetados

Tabela A3. População passível de uso do medicamento vosoritida a partir do ano de sua implantação e população beneficiada em cada um dos cenários projetados.

Ano	2024	2025	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**Referência**
Nascidos Vivos	2.486.125	2.436.737	**2.386.874**	**2.346.516**	**2.310.023**	**2.277.579**	**2.248.982**	IBGE#
Nascidos com acondroplasia/ano	109	107	**105**	**103**	**102**	**100**	**99**	Barbosa-Buck, 2012*
Nascidos 2 anos antes do ano da introdução passam a ser tratados (se introdução 2026, nascidos com acondroplasia em 2024 e 2025 são a população a ser considerada, respectivamente no 1º e 2º ano da introdução e assim sucessivamente)								
2024	0	0	109	109	109	109	109	-
2024 e 2025	0	0	0	107	107	107	107	-
2024 a 2026	0	0	0	0	105	105	105	-
2024 a 2027	0	0	0	0	0	103	103	-
2024 a 2028	0	0	0	0	0	0	102	-
total	0	0	**109**	**216**	**321**	**424**	**526**	-
Cenário conservador	-	-	**Ano 1**	**Ano2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**	-
População passível de tratamento								
Inicia com 10%	-	-	109	98	78	55	33	-
	-	-	0	107	86	60	36	-
	-	-	0	0	105	73	44	-
	-	-	0	0	0	103	62	-
	-	-	0	0	0	0	102	-
População tratada cenário conservador (conforme faixa etária)								
Tratados	-	-	11	11	11	11	11	-
Tratados	-	-	-	20	20	20	20	-
Tratados	-	-	-	21	21	21	21	-
Tratados	-	-	-	-	23	23	23	-
Tratados	-	-	-	-	26	26	26	-
Tratados	-	-	-	-	32	32	32	-
Tratados	-	-	-	-	-	22	22	-
Tratados	-	-	-	-	-	24	24	-
Tratados	-	-	-	-	-	29	29	-
Tratados	-	-	-	-	-	41	41	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	17	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	18	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	22	-

Relatório preliminar

Tratados	-	-	-	-	-	-	31	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	51	-
Tratados	-	-	**11**	**52**	**133**	**249**	**388**	-

Cenário moderado	-	-	**Ano 1**	**Ano2**	**Ano 3**	**Ano 4**	**Ano 5**	-
População passível de tratamento								
Inicia com 20%	-	-	109	87	61	37	18	-
	-	-	-	107	75	45	22	-
	-	-	-	-	105	63	31	-
	-	-	-	-	-	103	51	-
	-	-	-	-	-	-	102	-
População tratada no cenário (conforme faixa etária)								
Tratados	-	-	22	22	22	22	22	-
Tratados	-	-	-	26	26	26	26	-
Tratados	-	-	-	32	32	32	32	-
Tratados	-	-	-	-	24	24	24	-
Tratados	-	-	-	-	30	30	30	-
Tratados	-	-	-	-	42	42	42	-
Tratados	-	-	-	-	-	19	19	-
Tratados	-	-	-	-	-	23	23	-
Tratados	-	-	-	-	-	32	32	-
Tratados	-	-	-	-	-	52	52	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	11	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	13	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	19	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	31	-
Tratados	-	-	-	-	-	-	61	-
Total	-	-	**22**	**80**	**176**	**302**	**437**	-

#IBGE. Projeções da População. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html *Para AIO, frequência estimada usada foi de 0,44/10.000 nascidos vivos, conforme Barbosa-Buck et al. (2012)[3].

Códigos de cores utilizados
2-3ª
3-4ª
4-5ª
5-6ª
6-7ª

APÊNDICE 8 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*[53], Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)[54], PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)[55]; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)[4] e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA)[56], com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 17 de setembro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["vosoritide"]

(2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado, no campo de busca, o número de depósito do documento de patente internacional.

(3) INPI: foi utilizado, no campo "Contenha o Número do Pedido", o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Para a tecnologia vosoritida (VOXZOGO®), foram identificados 2 (dois) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela A4.

Tabela A4. Patentes vigentes para a tecnologia vosoritida (VOXZOGO®) depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR122019026832	Variantes de peptídeo natriurético tipo c (CNP), seu método de produção recombinante e seu uso, composição farmacêutica, composição para tratamento de uma condição ou distúrbio responsivo a cnp e célula hospedeira para produção in vitro de um peptídeo cnp	Biomarin Pharmaceutical INC. (US)	20/05/2030	Diagnóstico, Análise e Ensaio[(a)]; Produto (Macromolécula)[(b)]
PI1012783	Variantes de peptídeo natriurético tipo c (CNP), seu método de produção recombinante e seu uso, composição farmacêutica e composição para tratamento de uma condição ou distúrbio responsivo a cnp	Biomarin Pharmaceutical INC. (US)	20/05/2030	Diagnóstico, Análise e Ensaio[(a)]; Produto (Macromolécula)[(b)]

[(a)] Diagnóstico, Análise e Ensaio - Aplicações analíticas e de diagnóstico. [(b)]Produto (Macromolécula): produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. **FONTE:** Cortellis Inteligente[1] e INPI[4]

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996[57]. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem

Relatório preliminar

produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei[57].

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula[58].

É sobremodo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)[57].

Relatório preliminar

Conitec

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GOVERNO DO BRASIL

DO LADO DO POVO BRASILEIRO

DISQUE SAÚDE 136