

## Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças - Conitec

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
04/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Burosumabe é nitidamente eficaz em reduzir as sequelas causadas pelo raquitismo e seu custo elevado inviabiliza o uso por todos os pacientes</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
04/11/2020	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
08/11/2020	Secretaria Municipal de Saúde	<p>1ª - Discordo. Importante que haja medicamentos inovadores e com eficácia para doenças raras como a Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X. Os pacientes necessitam tal medicamento para melhora dos sintomas clínicos e melhor qualidade de vida</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Secretaria Municipal de Camboriú apoia a incorporação de medicamentos para doenças raras, pois possibilita que pacientes com necessidades de tais medicamentos, possam ter acesso ao mesmo. Diversos estudos clínicos comprovam a eficácia do Berosumabe para Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
08/11/2020	Instituição de ensino	<p>1ª - Discordo. Doenças raras devem ser diagnosticadas, e os pacientes terem acesso, aos medicamentos que trazem soluções e melhor qualidade de vida aos pacientes portadores de doenças raras.O medicamento Burosumabe indicado para tratamento de Hiposfatemia ligada ao cromossomo X para adultos e crianças, pode beneficiar muitos pacientes portadores de tal patologia.Estudos científicos comprovam a eficacia e segurança do Burosumade</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,A Pesquisa para o melhor entendimento e diagnóstico do tratamento de doenças raras , é um grande desafio pelo numero de pacientes com a determinada patologia. As instituições de Ensino, centro de estudos e pesquisadores em todo o mundo buscam soluções inovadoras que beneficiem os pacientes dos sintomas clinicos e para que haja uma melhor qualidade de vida.</p>	
08/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
08/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
08/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
09/11/2020	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo. A pesquisa de medicamentos para doenças raras é de suma importância para que haja uma facilitação de diagnóstico e acesso ao tratamento de maior eficácia disponível.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,É extremamente relevante a incorporação do Burosumabe na Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X para que haja um alívio dos sintomas clínicos e o paciente tenha uma melhora na qualidade de vida.</p>	
09/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O medicamento mostrou eficácia no tratamento.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
10/11/2020	Instituição de ensino	<p>1ª - Discordo. A pesquisa de novos medicamentos aplicados em doenças raras é de extrema importância visto que apenas por este meio podemos realmente conhecer melhor e tratar estas patologias.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,O produto em questão burosumabe deve ser incorporado pelo MS para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças uma vez é o unico tratamento disponível e tem apresentado excelentes resultados de eficácia e segurança na terapêutica desta patologia</p>	
10/11/2020	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo. DISCORDO POIS PACIENTES QUE SE RECUPERAM COM O USO DESTES MEDICAMENTOS burosumabe PERMANECEM MENOS TEMPO INTERNADOS O QUE PODE CORRESPONDER A MAIOR ECONOMIA ALÉM DE MAIOR QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,O HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ É UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE ALTA COMPLEXIDADE E QUE APÓIA A PESQUISA DE MEDICAMENTOS E SOLUÇÕES INOVADORAS QUE POSSAM CONTRIBUIR COM A MELHOR QUALIDADE DE VIDA DE SEUS PACIENTES</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
11/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Como médico geneticista e atuante no tratamento em questão vemos ótimos resultados com o medicamento e faz se à importantíssimo a liberação para o tratamento desses casos raros. Hoje em dia enfrentamos imensa dificuldade para tratamento da patologia.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
11/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
11/11/2020	Instituição de ensino	<p>1ª - Discordo. Com avanço das tecnologias, pesquisas de doenças raras é importante ter estudos e medicamentos inovadores para o tratamento de doenças raras, é de extrema importância a incorporação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Quando o paciente é tratado de maneira correta com medicamento certo, e observa-se melhoras dos sintomas clínicos e qualidade de vida é de extrema importância em reavaliar a redução dos custos diretos e indiretos dos pacientes tratados.</p> <p>5ª - Sim, São diversos anos de pesquisa, produção de artigos científicos que buscam o diagnóstico e o tratamento para diversas doenças raras como burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças que possui eficácia e segurança comprovados.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
11/11/2020	Instituição de ensino	<p>1ª - Discordo. É de extrema importância a incorporação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. Pois muitas crianças e adultos podem ser beneficiados com a facilidade do acesso ao medicamento. É importante pesquisas de doenças raras e medicamentos inovadores.</p> <p>2ª - Sim, São diversos estudos científicos que comprovam a eficiência, eficácia e segurança do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças</p> <p>3ª - Sim, É importante avaliar a redução dos custos diretos e indiretos quando os pacientes são tratados de maneira correta.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Os centros de pesquisa, Universidades, centros de estudos apoiam e incentivam a descoberta de novas drogas para doenças raras. Com a incorporação do burosumabe diversos pacientes serão beneficiados quando houver a disponibilidade da droga pelo Ministério da Saúde.</p>	
12/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
12/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Evidências atuais demonstram benefícios concretos para os pacientes com a condição. Ademais, acompanho pessoalmente esses pacientes no meu local de trabalho e com poucos meses de tratamento observo melhoras clínicas e bioquímicas evidentes.</p> <p>2ª - Sim, Sou endocrinopediatra e acompanhamos no Hospital Universitário de Brasília várias crianças com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X com diagnóstico genético confirmado há muito anos. O tratamento convencional é falho, mesmo com boa adesão. Os pacientes padecem com as deformidades e o prejuízo na qualidade de vida. Recentemente, algumas crianças conseguiram o burosumabe pela via judicial de associações de doenças raras. Em poucos meses, já observamos melhora clínica e bioquímica significativas.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
12/11/2020	Secretaria Municipal de Saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Sim,O burosumabe é um tratamento inovador para rara condição genética denominada hipofosfatemia ligado ao cromossomo X, sendo uma doença debilitante grave e progressiva. Sendo que suas manifestações clínicas começam no pré-natal e progridem ao longo do crescimento e causam raquitismo, deformidades ósseas, problemas articulares. Os pacientes apresentam prejuízos sociais e emocionais por apresentarem tal patologia. Sendo de grande importância a incorporação do burosumabe pelo Ministério da Saúde.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,O burosumabe possui um perfil de segurança favorável e não requer monitoramento rigoroso como ocorre com tratamento com fosfato e vitamina D. O acesso a essa droga pelos pacientes será fundamental para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.</p>	
12/11/2020	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo. Há várias referências bibliográficas/estudos científicos que mostram a eficácia do burosumabe como um tratamento inovador para hipofosfatemia ligado ao cromossomo X. Importante análise do burosumabe pelo Ministério da Saúde.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Com a incorporação do burosumabe haverá uma melhor qualidade de vida aos pacientes.</p>	
13/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. muitos pacientes precisam desse medicamento para que possam ter uma qualidade de vida e a grande importancia para a pesquisa de novos medicamentos para doenças raras.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
13/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
13/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A incorporação do Burosumabe para o tratamento de Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças, beneficiará muitos pacientes, através de um tratamento com uma droga inovadora e que trará uma melhor qualidade de vida para estes pacientes que tanto necessitam. Ao facilitar o acesso deste medicamento, o ministério da saúde, promove uma esperança de vida mais plena a estes pacientes, melhores condições emocionais e sociais para os mesmos.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim,Acredito que sera muito importante, uma reflexao e analise, com relação a incorporação do Burosumabe, na redução dos custos diretos e indiretos, quando o paciente é trataddo de maneira correta, constante e precocemente.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Tratamentos inovadores e que promovam qualidade de vida e inclusão social, sempre deve ser avaliado e nao somente com criterios economicos imediatos...Não podemos precificar uma vida....Qual o preço de uma vida ?</p>	
13/11/2020	Empresa	<p>1ª - Discordo. Não é possível concordar com parecer desfavorável , a inclusão de um medicamento que tem como objetivo primário a melhora na qualidade de vida de qualquer paciente . A inclusão do Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adulto e crianças , não só e fundamental no sentido da evolução do tratamento desta patologia tão incapacitante, como na obrigação ética e moral , quando analisamos nosso juramento de Hipócrates e nossa Constituição. Pensar em recursos orçamentarios, aonde o benefício funcional e de qualidade de vida , estão sobre risco . É no minimo anti ético , poderia chamar de cruel. Como parte ativa da sociedade de saúde , pensando apenas no juramento de Hipócrates, não posso ,acreditar que a vida tenha preço . Cada indivíduo tem direito a plenitude da vida social irrestrita . Tudo que trouxer qualidade de vida , para qualquer paciente . Deverá ser analisado na esfera exclusiva da área de saúde . Até porque , como avaliar relação custo- benefício quando falamos de vida . como falar em não ter um medicamento , se não sabemos os custos diretos e indiretos deste indivíduo ?Aprovação imediata deste tratamento e qualquer outro , que tenha benefícios claros e avaliados por instituições de pesquisa clínica reconhecidas no mundo todo , por seus cientistas.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Solicito a instituição Ministério da Saúde , que reflita, exatamente o que será o impacto orçamentário . Acredito que seja impossível analisar o resultado do tratamento a longo prazo , apenas pelo preço de um medicamento .Hoje ja temos um custo de saúde, elevado por não pensar no preventivo . na qualidade de vida , na inclusão .o custo de hoje pode ser o lucro de amanhã</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
13/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Incorporação do Burosumabe pelo ministerio da Saude no tratameto da Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Existem artigos científicos que comprovam a segurança e eficacia do medicamento que deve ser incorporado pelo Ministerio da Saude</p>	
13/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. Tenho interesse no assunto de doenças raras, diagnosticos e tratamentos que possam salvar muitos pacientes.Acredito que o medicamento em questão possa ser avaliado para incorporação.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
13/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Gostaria que o Ministerio da Saude avaliasse a incorporação do Medicamento citado em questão</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. •📄 tratamento convencional não modifica o curso da XLH, nem previne a progressão da doença. Por outro lado, o tratamento do burosumabe em relação ao tratamento convencional ou placebo, tem ação modificadora no curso da doença em crianças e jovens, e um potencial para parar a progressão da enfermidade em pacientes adultos, potencialmente as manifestações clínicas. •📄 burosumabe é recomendado como parte do arsenal terapêutico da XLH por especialistas no tratamento de doenças do metabolismo ósseo e por sociedades médicas europeias. Minha recomendação é a de que seja incorporado para uso em crianças, adolescentes e adultos.</p> <p>2ª - Sim,Resumo das minhas considerações (racional e dados científicos estão no pdf anexado:•📄 teste genético para pesquisa de mutações deve ser incluído no PCDT de XLH, como teste recomendado, para que seja disponibilizado no SUS. Há recomendação de fazer pesquisa de mutações do gene PHEX (GRAU B, evidência moderada) em pacientes com história familiar negativa. •📄 tratamento convencional não modifica o curso da XLH, nem previne a progressão da doença. Por outro lado, o tratamento do burosumabe em relação ao tratamento convencional ou placebo, tem ação modificadora no curso da doença em crianças e jovens, e um potencial para parar a progressão da enfermidade em pacientes adultos, potencialmente as manifestações clínicas. •📄 burosumabe é recomendado como parte do arsenal terapêutico da XLH por especialistas no tratamento de doenças do metabolismo ósseo e por sociedades médicas europeias. Minha recomendação é a de que seja incorporado para uso em crianças, adolescentes e adultos.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>
14/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O burosumabe mostrou-se eficaz e seguro para o tratamento do raquitismo ligado ao X nos ensaios clínicos publicados</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Minha experiência profissional com o uso da medicação em uma paciente foi realmente impactante. A paciente tratava adequadamente da doença com fosforo e calcitriol há anos e mantinha dor importante e fraturas por insuficiência não consolidadas. Após 2 meses do início da medicação, a paciente teve remissão completa da dor, consolidação das fraturas e pôde fazer a cirurgia para correção de deformidades em fêmur, que haviam sido tentadas anteriormente, sem sucesso.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/11/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
16/11/2020	Instituição de ensino	1ª - Discordo. Importante esta incorporação em razão do benefício á sociedade. Por isso a importância desta reavaliação. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
16/11/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo. A importância da saúde em todos os setores. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Sim,Que o ministério da saúde reconsidere a análise para a incorporação de todo processo genealógico em adultos e crianças.	
16/11/2020	Interessado no tema	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Sim,A reconsideração do Ministério da saúde sobre esse processo.	
16/11/2020	Interessado no tema	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Sim,A necessidade do Ministério reconsiderar a análise do citado para a saúde de todos.	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/11/2020	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo. Inclusão do Burosumbe para o tratamento da Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. Pacientes devem ter acesso às drogas que fazem diferença na qualidade de vida</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
16/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Doenças raras necessitam um de um diagnóstico e tratamento de maneira precoce.A incorporação do Burosumabe trará benefícios aos pacientes pediátricos e adultos</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
16/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/11/2020	Outra	<p>1ª - Discordo. Importante incorporação de novas terapias</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
17/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Doença rara no qual a incorporação do Burosumabe, beneficiará inúmeros pacientes proporcionando qualidade de vida e bem estar.Com a incorporação do medicamento, maior facilidade de acesso do mesmo pelos pacientes que serao tratados corretamente.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Não Concordo e Não Discordo. Por ser uma doença ultrarrara, a falta de registro de dados e suas implicações impactam na sua análise, entretanto, é uma doença carente de uma terapêutica específica e eficaz, uma vez que, a disponível não corrige a fisiopatologia da doença e é desgastante para o paciente.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim,As análises do demandante possuem limitações metodológicas, não sendo assim, de confiabilidade.</p> <p>4ª - Sim,Há diversas incertezas dos dados reais da doença, em vista de ser uma patologia ultrarrara.</p> <p>5ª - Não</p>	
18/11/2020	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo. SOMAPE solicita a incorporação do Burosumabe para o tratamento da Hipofosfatemia ligada ao cromosso X em adultos e crianças. As pesquisas para o diagnóstico e tratamento de diversas doenças raras, tem evoluído muito. Artigos científicos comprovam a eficácia e segurança do Burosumabe. O diagnóstico e tratamento precoce levam a melhores resultados para os pacientes. A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) é cronicamente debilitante e deformante, As alterações provocadas pela doença levam à necessidade de várias cirurgias de correção ortopédicas durante a vida, que demandam muito tempo de recuperação e praticamente sem melhoria nas fortes dores crônicas diárias. O somatório de todos esses fatores gera impacto orgânico e psicossocial e prejudicam a qualidade de vida desses pacientes. Um estudo qualitativo conduzido por Lo et al e publicado em 2020, avaliou o bem-estar de pacientes com HLX e descreveu que o conjunto de sintomas e manifestações clínicas da doença afetavam o bem-estar psicológico dos participantes, resultando frequentemente em baixa autoestima, sentimentos de serem “diferentes” de outras pessoas, frustração e depressão além do convívio contínuo com a dor.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim,Importante analisar a redução dos custos diretos e indiretos dos pacientes diagnosticados e tratados corretamente com Burosumabe.Sobrevida e Qualidade de Vida</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,A análise conjunta dos estudos mostra melhora dos pacientes com HLX em uso de burosumabe em relação aos que utilizam o tratamento com fosfato e vitamina D, o único disponível para essa doença. Especialmente nos estudos em pediatria os benefícios clínicos foram maiores e justamente nessa população em fase de crescimento ósseo é importante o controle visando a melhora nas condições clínicas anteriormente descritas.A importância de utilizar um medicamento que atue na fisiopatologia da doença melhorando a condição clínica de crescimento ósseo é primordial para que estes indivíduos tenham menos complicações associadas a doença na idade adulta, levando os pacientes a uma melhora qualidade de vida, sociabilidade e produtividade.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
19/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Sim, Os estudos mostram melhora significativa do fosforo, fosfata se alcalina e estatura nos pacientes que usaram borosumab comparado a terapia convencional</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
19/11/2020	Empresa	<p>1ª - Discordo. Doenças raras devem ser diagnosticadas e tratadas de maneira correta!!Se ha uma droga que possa beneficiar no tratamento, o paciente deve ter direito em poder receber e nao ter sofrimentos, já que a doença foi diagnosticada.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
19/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Nos dias de hoje, são muitas pesquisas no campo de doenças raras, e isto favoreceu ` muito aos pacientes que necessitam do medicamento. Acredito que todos profissionais de saude, e a sociedade ficam favoráveis e apoiam a facilidade de acesso aos pacientes que realmente precisam de uma determinada medicação.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
19/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. Enquanto sociedade precisamos olhar para aqueles que precisam, amenizar suas dores. No que diz respeito á saúde, o Estado precisa intervir e interceder por essas pessoas.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
19/11/2020	Interessado no tema	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Sim,É importante que todos os pacientes possam ter acesso a um tratamento específico!	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
20/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Não há outro tratamento específico disponível para o tratamento de XLH</p> <p>2ª - Sim, O burosumabe é a única alternativa terapêutica não paliativa para a hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH). Até o momento, o único tratamento disponível é a combinação de fórmula de fosfato com calcitriol, que traz vários problemas. O primeiro é a posologia - a medicação deve ser fracionada em 4-5 tomadas diárias, longe da ingestão de produtos lácteos para que não haja precipitação dos sais, causando transtorno na rotina, principalmente das crianças. Outro problema é a intolerância gastrointestinal que os pacientes habitualmente apresentam às fórmulas de fosfato. O fosfato é o elemento ativo presente nos enemas, dispositivos utilizados para lavagem intestinal. Entende-se, assim, o porquê de as fórmulas de fosfato atualmente utilizadas para o tratamento da XLH provocarem diarreia. Os sintomas gastrointestinais impedem a progressão da dose das fórmulas de fosfato aos níveis recomendados. Por último, e mais grave, está o elevado risco de nefrocalcinose, com potencial comprometimento da função renal de modo irreversível. Com isso, aumentamos a morbidade e os custos do tratamento. Toma-se a todas estas considerações o fato de que o tratamento com as fórmulas de fosfato não normaliza a estatura final das crianças. Por ser o raquitismo (não considerando o aspecto da osteomalácia) uma doença da placa de crescimento, é fundamental que o tratamento se estenda até os 18 anos, quando há quase absoluta certeza do fechamento das epífises; caso contrário, perderíamos grande parte dos benefícios obtidos nos primeiros anos de tratamento. A reversão das características típicas do raquitismo nas placas de crescimento com o uso do burosumabe pode ser medido por escores radiológicos, como os publicados por Thacher et al1 e Whyte et al2. Eles evidenciam mudanças no alargamento da fise, no franjamento metafisário e na irregularidade da zona de calcificação, entre outros parâmetros, que se traduzem em melhora da mineralização e do crescimento ósseos. Os benefícios do tratamento com burosumabe em crianças também incluem melhora da estatura e dos parâmetros bioquímicos3. O tratamento com as fórmulas de fosfato também não melhora a fadiga crônica e a dor, frequentemente diárias, de crianças e adultos. Isto é explicado pela não normalização das concentrações plasmáticas do fósforo, um elemento que faz parte da geração de energia no organismo (ADP/ATP), com o tratamento convencional. A dor crônica é frequentemente incapacitante, comprometendo a atividade escolar das crianças e adolescentes e laboral dos adultos. Este comprometimento é agravado por outras complicações do XLH, como as artropatias e as entesopatias. Juntamente com as deformidades dos membros, podem motivar repetidas cirurgias e tratamentos de custo elevado, além de colocar em risco a deambulação, situações críticas quando se avalia a farmacoeconomia. O burosumabe mostrou-se eficaz na melhora da dor e da função física em adultos4. Considerando-se que o burosumabe, por ser um anticorpo monoclonal direcionado ao fator fosfatúrico (FGF-23) que se encontra elevado no XLH, normaliza a fosfatemia, podendo reverter a maioria dos sintomas da doença, é de extrema importância que tenhamos este recurso terapêutico disponível para o tratamento de nossos pacientes com essa doença rara e de grande impacto na qualidade de vida e na capacidade produtiva destas pessoas.Referências Bibliográficas1. Thacher TD, Fischer PR et al. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets, Journal of Tropical Pediatrics, Volume 46, Issue 3, June 2000, Pages 132–139, <a href="https://doi.org/10.1093/tropej/46.3.1322">https://doi.org/10.1093/tropej/46.3.1322</a>. Whyte MP, Fujita KP et al. Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Radiographic Global Impression of Change Scale. J Bone Miner Res. 2015;30 Suppl 1:S4563. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019 Jun 15;393(10189):2416-2427. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3. Epub 2019 May 16. Erratum in: Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):120. PMID: 31104833; PMCID: PMC71799694. Portale AA, Carpenter TO et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. Calcif Tissue Int. 2019 Sep;105(3):271-284. doi: 10.1007/s00223-019-00568-3. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31165191</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
20/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O tratamento atual é muito antigo e precário. Muitas vezes evolui com complicações sérias que podem exigir tratamento cirúrgico. Já o Burosumabe é uma atualização no tratamento com resposta muito boa, preservando o paciente de deformidades e das complicações metabólicas.</p> <p>2ª - Sim, Temos acompanhado pacientes no ambulatório de Endocrinologia da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora tratados pela forma antiga e com muitas deformidades irreversíveis. A literatura mostra a complicação com hiperparatireoidismo que ocorre mesmo com oferta baixa de fosfato e acaba exigindo remoção cirúrgica das paratireoides. Sterns, RH and Geffner, ME. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor - induced osteomalacia. UPTODATE - <a href="http://www.uptodate.com">http://www.uptodate.com</a>. last updated oct 15, 2020.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, A criança acometida de hipocalcemia e hipofosfatemia provocada pela mutação do gen PHEX evolui com severa e deformante osteopatia. O fornecimento do Burosumabe para tratar a hipofosfatemia hereditária vai minimizar as consequências sérias desta doença para a pessoa acometida.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
21/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X pode ser uma doença devastadora nos pacientes afetados, causando dor crônica e limitação significativa no desenvolvimento e qualidade de vida das crianças (e futuros adultos). O diagnóstico tardio associado à falta de um tratamento realmente eficaz torna indivíduos potencialmente economicamente ativos deficientes físicos e dependentes da sociedade e do governo.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, O medicamento certamente não é barato, e o custo do tratamento de uma criança pode ser extremamente caro. O custo de um ser humano potencialmente normal que se torna um deficiente com dor crônica sem necessidade é inestimável e imensurável, entretanto. Se considerarmos os princípios de integralidade e universalidade do SUS, o medicamento deveria ser incorporado.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Sou médica geneticista e acompanho uma família com a doença. A mãe é pouco sintomática, porém a filha tem deformidade grave dos membros inferiores, dor crônica e incapacitante apesar do tratamento regular com fosfato e vitamina D desde que fizemos o diagnóstico. É uma criança de 4 anos com inteligência absolutamente normal e com sérias limitações físicas e psicológicas devido à doença.</p>	
21/11/2020	Instituição de ensino	<p>1ª - Discordo. Entrar com tratamento para doenças raras, já no início do diagnóstico pode auxiliar no tratamento e prover uma melhor qualidade de vida para o paciente e sua família. Neste sentido é importante que seja realizada a incorporação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças, com vistas a diminuir os riscos futuros.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Percebemos que as pesquisas e estudos científicos têm avançado para os tratamentos de doenças raras que afetam a população mundial, nesse sentido é de extrema importância o aporte a essas pesquisas, bem como o incentivo governamental para tais procedimentos.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
21/11/2020	Outra	<p>1ª - Discordo. O tratamento para doenças raras, iniciado de forma precoce, proporciona melhoria da qualidade de vida e aumenta a sobrevida de pacientes acometidos por tais doenças, sendo assim importante a incorporação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Muito são os desafios para os familiares e as pessoas que possuem alguma doença rara. O diagnóstico, quando conseguido, representa um importante passo para o tratamento. Uma vez diagnosticado, é de suma importância que os pacientes tenham suporte do estado e amparo da legislação brasileira para o tratamento. Evidências científicas demonstram a eficácia do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças, sendo assim importante sua incorporação pelo Ministério da Saúde.</p>	
21/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
21/11/2020	Empresa	<p>1ª - Discordo. Extrema importância a elaboração de diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no SUS. A organização e atenção aos pacientes com doenças raras permitirão reduzir o sofrimento dos afetados e o ônus emocional sobre os pacientes e familiares. O diagnóstico de doenças raras é difícil e demorado o que leva os pacientes a ficarem meses ou anos buscando diagnóstico, sendo seguidos a tratamentos inadequados, até que obtenha diagnóstico definitivo.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Atualmente, para o uso do Burosumabe, já contamos com estudo mais longo, com resultados que confirmam os anteriores: melhora nos escores do raquitismo aproximadamente 2 vezes no grupo que usou Burosumab em relação ao grupo que fez tratamento convencional e maiores melhoras nas deformidades de membros inferiores e na diminuição da Fosfatase Alcalina. Esta medicação significa tratamento específico para a causa da doença e será um opção mais eficaz em relação ao tratamento tradicional, que é inespecífico e, quiçá, um tratamento paliativo, pelos baixos resultados de eficácia obtidos e por não tratarem a etiologia real da doença. Este tratamento, que está em vigor há aproximadamente quatro décadas, aumenta transitoriamente os níveis de fósforo sérico; no entanto, está associado à cura incompleta do raquitismo, deformidade esquelética residual e estatura baixa persistente.</p> <p>2ª - Sim, Além dos estudos iniciais, o estudo de Imet et al. (2020) refere melhora nos escores do raquitismo aproximadamente 2 vezes mais no grupo que usou Burosumabe em relação ao grupo que fez tratamento convencional e maiores melhoras nas deformidades de membros inferiores e na diminuição da Fosfatase Alcalina.</p> <p>3ª - Sim, Entendo que este medicamento é de custo elevado, entretanto, o acompanhamento de pacientes com melhora clínica e modificação da qualidade de vida, para o médico assistente, não há como julgar o valor. Tenho acompanhado pacientes com Mucopolissacaridose há 3 décadas e a partir de 2006 pude começar a acompanhar os resultados do tratamento com reposição enzimática, de alto custo também, são muito animadores e já foi comprovado o aumento da sobrevida destes pacientes, o que significa mudança da história natural desta doença. É gratificante poder dar esta oportunidade aos pacientes e participar desta mudança do cuidado aos pacientes com doenças raras.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Somente deixar meu parecer favorável à incorporação desta medicação.</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>
23/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
23/11/2020	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Não Concordo e Não Discordo. Tenho um priminho que necessita do medicamento e não tem condições de arcar com o tratamento</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Sim,</p> <p>4ª - Sim,</p> <p>5ª - Sim,</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/11/2020	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo. Pois eu tenho um sobrinho portador de hipofosfatemia, e necessita do uso deste medicamento. Ele tem 5 anos e tem uma curvatura acentuada em um alto grau que no qual o impossibilita de fazer coisas de uma criança de sua idade!</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
23/11/2020	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Concordo. Mas amor aí prox</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
23/11/2020	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo. Discordo plenamente com a decisão do sus, pois tenho um priminho que sofre dessa doença e não tem renda pra comprar a mediação. Então ele precisa desse apoio, não só ele como outros também.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
23/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. Como moradora ha mais 20 anos aqui nos Estados Unidos leio sobre a importancia de se diagnosticar doenças raras e as pesquisas para um tratamento adequado. Penso que e` de grande importancia as aprovacoes de diversos paises no mundo a medicamentos que possam oferecer uma melhor qualidade de vida aos pacientes. Nos EU existem muitas pesquisas e centros de estudos para que politicas de saude sejam adotadas para o bem estar dos pacientes garantindo aos mesmos meio de diagnosticos terapeuticos disponiveis de acordo com as necessidades.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Como brasileira sei dos grande avancos do sistema unico de saude e espero sempre que haja uma evolucao na analise no que tange a incorporacao de novas drogas e politicas de saude para novas drogas.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A medicação é específica para o tipo de doença, sendo superior ao tratamento convencional que é paliativo. O benefício que tenho observado com pacientes em uso, com diminuição da excreção de fósforo urinário e normalização dos níveis de fósforo sérico que nunca eram normais é sensível. Melhorando muito a qualidade de vida dos pacientes</p> <p>2ª - Sim, Melhora laboratorial de pacientes que nunca tinham valores de fósforo normal, mesmo com o tratamento convencional e que após a 1ª aplicação do Burosumabe já normalizaram os valores e os mantêm. Exemplo em anexo com tabela de exames evolutivos. Pacientes já mostrando intolerância ao uso do xarope de fosfato, com náuseas e dor abdominal pela necessidade de ingestão de volume alto da medicação, comprometendo a qualidade de vida e que relatam melhora após parar o uso do xarope.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>
23/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. Sou brasileira e vivo nos EUA há 15 anos. Os EUA foram o pioneiro em políticas públicas voltadas às doenças raras, facilitando o acesso do público aos medicamentos disponíveis no mercado pelos órgãos de saúde. O intuito maior de todos os países deve ser a criação de meios que permitam o desenvolvimento de medicamentos como simples e puro objetivo de promover qualidade de vida, redução de sintomas e sequelas provocadas por determinada patologia.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Sou advogada e quero ver cumprido o art. 5 da CF de 1988, que prevê que a saúde é um direito do cidadão e dever do Estado.</p>	
23/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. A humanidade sempre buscou soluções para o tratamento das doenças. Muitas pessoas morriam por diversas condições sem saber a causa das doenças. Hoje em dia temos estudos, artigos, pesquisadores que buscam soluções para diversas doenças, dentre elas as doenças raras. Quando há um diagnóstico e um tratamento adequado para uma referida doença, é primordial o acesso a esse tratamento.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Mesmo morando nos EUA, acredito que o Brasil possa buscar soluções para o tratamento de doenças raras.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
24/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. como e importante quando um paciente com uma determinada doença, principalmente com uma doença rara consegue um diagnostico e um tratamento adequado , todos temos direito a saude solicito ao ministerio da saude a analise de incorporação.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
24/11/2020	Empresa	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
24/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. precisamos que as pessoas tenham mais acesso aos medicamentos pois vidas sao salvas</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
25/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. As doenças raras geralmente são crônicas, progressivas, degenerativas, produzem sequelas, e muitas vezes com risco de morte.Não existe uma cura eficaz existente, mas há medicamentos para tratar os sintomas. As doenças raras alteram diretamente a qualidade de vida da pessoa e, muitas vezes, o paciente perde a autonomia para realizar suas atividades. Por isso, causam muita dor e sofrimento tanto para o portador da doença quanto para os familiares. Quando ocorre o diagóstico, e existe um tratamento para a patologia, os pacientes devem ser tratados. O Burosumabe é o tratamento indicado para Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Essa enfermidade exige uma abordagem multidisciplinar de cuidados, com médicos especializados, como endocrinologistas, ortopedistas, nefrologistas e geneticistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, educadores físicos e até dentistas. A participação de todos os profissionais que buscam o melhor atendimento e tratamento aos pacientes com Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Não há tratamento específico para estes pacientes, apenas de suporte. O que significa que eles tem uma torneira aberta saindo o fósforo, e vc tenta controlar a saída dando mais fósforo. Invariavelmente ficam com sequelas de deformidade na perna e baixa estatura que terão para a vida toda. A medicação é como se fechasse a torneira.Seria a única medicação específica que realmente controla o problema do paciente</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
25/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O SUS deveria cobrir toda prescrição médica respaldada em laudo e justificada. Saúde é investimento e direito de todo cidadão.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/11/2020	Outra	<p>1ª - Discordo. A criação do Sistema Único de Saúde (SUS), foi um importante passo para essa democratização do acesso a saúde pública no Brasil. Inserido no texto constitucional com o objetivo precípua de descentralizar políticas públicas em cada esfera da federação, acabou trazendo ao longo dos anos diversas medidas de proteção e recuperação a saúde, integrando ações assistenciais e atividades preventivas fomentadas pela União, Estado, Distrito Federal e Municípios em prol da comunidade. A Constituição Federal de 1988, no artigo 6º caput elenca uma série de direitos sociais que devem ser implementados pelo Estado, dentre eles pode ser citado o Direito à saúde. O texto constitucional, foi inspirado na Declaração Universal dos Direitos Humanos que previu no artigo XXV o seguinte: “todo ser humano tem direito a um padrão de vida capaz de assegurar-lhe e a sua família, saúde e bem-estar, inclusive alimentação, vestuário, habitação, cuidados médicos e os serviços sociais indispensáveis.”</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, art. 196 do texto constitucional destaca-se que: “A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.” Em uma análise sucinta do dispositivo, observa-se que o Direito à Saúde possui natureza ambivalente, ou seja, resguarda não só um direito coletivo – quando se utilizou os termos universal e igualitário –, mas também individual consubstanciado na ideia de proteção ao indivíduo que busca ter acesso pleno a esse direito subjetivo e essencial.</p>	
25/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. Existe uma politica nacional de ação integrada às pessoas com doenças raras, que aprova as diretrizes para a atenção integral aos pacientes com doença raras no âmbito do SUS. Também é um direito constitucional a dignidade da pessoa humana</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,as doenças raras possuem uma ampla diversidade de sinais e sintomas e variam de doença para doença, mas também de pessoa para pessoa. Geralmente são de difícil diagnostico e não só o ambiente é afetado como também o ambiente familiar com reflexo no seu entorno social</p>	
25/11/2020	Outra	<p>1ª - Discordo. O diagnóstico de doenças raras é difícil e demorado o que leva os pacientes a ficarem meses ou mesmo anos visitando inúmeros serviços de saúde. Há um enorme sofrimento. Muitos são submetidos a tratamentos inadequados até possuírem um diagnóstico definitivo. Arelado a tais fatores, o custo financeiro e emocional familiar é muito desgastante.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,É necessário uma estrutura de atenção integrada e coordenada aos pacientes com doenças raras, desde a prevenção, acolhimento, diagnóstico e tratamento. O paciente deve ter a facilidade para a aquisição do medicamento, evitando-se o desgaste da saúde física, psicológica e financeira dele e da família. A politica nacional de ação integral aos pacientes com doenças raras do SUS, deverá oferecer uma assistência especializada e integral, prestada por equipe multidisciplinar e interdisciplinar. Incorporação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligado ao cromossomo X em adultos e crianças</p>	
25/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. Todas as pessoas devem ter direito a medicamento e qualidade de vida humana.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Considerando o recolhimento das contribuições para a seguridade social, a qual está incluída a saúde, é dever do Estado cuidar dos cidadãos, não importando o custo do tratamento. Deve, para tanto, haver uma melhor distribuição dos recursos orçamentários na área da saúde.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. É um tratamento eficaz para esta patologia.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
25/11/2020	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo. O diagnóstico de doenças raras é desafiador, segundo estudos, pode-se demorar em torno de 7 anos para diagnosticá-las, sendo necessárias de 7 a 8 visitas médicas e obtendo até 3 diagnósticos diferentes nesse período. Esse cenário gera um impacto negativo sobre os pacientes, suas famílias e o sistema de saúde. Quando há uma pesquisa, um diagnóstico correto, um medicamento indicado para o tratamento; os pacientes devem ter acesso a estas drogas.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim,</p> <p>4ª - Sim,</p> <p>5ª - Sim, De acordo com o Ministério da Saúde, algumas doenças podem ser consideradas raras por uma ampla variedade de sintomas e sinais, mas principalmente por sua baixa incidência. Doenças raras, geralmente são crônicas, progressivas ou incapacitantes; e afetam a qualidade de vida. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde – OMS, estima que existam entre seis e oito mil tipos de disfunções raras e que pelo menos 80% ocorram por condições genéticas. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014 Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>
25/11/2020	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo. ESTE MEDICAMENTO É EFICAZ PARA ESTA DOENÇA</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. As doenças raras alteram diretamente a qualidade de vida da pessoa e, muitas vezes, o paciente perde a autonomia para realizar suas atividades. Por isso, causam muita dor e sofrimento tanto para o portador da doença quanto para os familiares.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Nos Estados Unidos existem muitas pesquisas e políticas de saúde visando o bem estar dos pacientes com doenças raras. Acredito e valorizo o papel do SUS no Brasil e suas políticas que também trazem benefícios e avanços tecnológicos para a população brasileira,</p>	
26/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Como médico geneticista eu discordo desta recomendação preliminar porque o burosumabe é a única terapia específica disponível para a hipofosfatemia ligada ao X, com eficácia e segurança reconhecida pelas principais agências regulatórias mundiais, incluindo a ANVISA. As terapias alternativas disponíveis não são específicas e são insuficientes para controlar a doença, além de muitas vezes trazerem problemas adicionais à saúde dos indivíduos afetados.</p> <p>2ª - Sim, Sim, há evidências clínicas robustas, baseadas em estudos clínicos bem desenhados, considerando as particularidades e dificuldades específicas de um desenho de estudo para doença rara. As evidências suportam o uso tanto na população adulta quanto na pediátrica, mostrando que o burosumabe é capaz de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Isto é mostrado nos estudos através da melhora nos escores de raquitismo, no crescimento, redução de fraturas e pseudofraturas, melhora na mobilidade e nos escores de qualidade de vida.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Creio que o impacto orçamentário vai ser muito menor do que o apresentado, na minha experiência com doenças raras para as quais a suspeita clínica é muito baixa e o acesso às ferramentas diagnósticas é quase que nulo à nível de SUS, a quantidade total de pacientes que irá receber o tratamento nos próximos anos será muito menor do que os números estimados baseados em dados epidemiológicos como incidência e prevalência. Portanto o impacto orçamentário global deve ser baixo</p> <p>5ª - Sim, Sim, gostaria de finalizar dizendo que o fato do SUS ser um sistema de saúde invejado por muitos países desenvolvidos se deve principalmente ao seu caráter inclusivo e não discriminatório. Portanto assim como já o faz para outras doenças raras, crônicas e progressivas, creio que o SUS deveria disponibilizar este tratamento comprovadamente modificador da doença aos pacientes que sofrem desta doença debilitante chamada hipofosfatemia ligada ao X</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A terapia convencional existente e completamente ineficaz. Os pacientes desenvolvem deformidades. Tenho pacientes utilizando o Burosomab com melhora significativa dos exames laboratoriais a partir da primeira aplicação da medicação.</p> <p>2ª - Sim, Tenho 3 pacientes em uso da medicação com exames laboratoriais antes e depois do início da medicação. Em todos houve melhora significativa dos níveis séricos de fósforo, voltando à normalidade após a primeira dose.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Eu fortemente recomendo a incorporação do Burosumabe por ser a única terapia específica utilizada no tratamento do Raquitismo Hipofosfatêmico ligado ao X (XLH), que trata a causa subjacente em adultos e crianças. Terapia está aprovada por várias agências Regulatórias, entre elas, Anvisa e FDA. Destaco que esta doença é grave e progressiva e merece receber a atenção do SUS, um sistema altamente inclusivo. Como nutricionista me sinto preocupada com o impacto do uso de doses diárias múltiplas de sais de fosfato e metabólitos da vitamina D ou análogos, pois é sabido que um dos efeitos colaterais pode ser a ocorrência de episódios de diarreia que podem afetar o estado de saúde global do paciente.</p> <p>2ª - Sim, Diversos estudos demonstram a segurança e a eficácia do uso de Burosumabe em crianças. No estudo contra placebo, foram observadas melhorias clínicas significantes na gravidade do raquitismo, impacto positivo no crescimento e nos exames bioquímicos entre crianças tratadas com burosumabe em comparação com aquelas que continuaram com a terapia convencional. O impacto para os pacientes adultos pode ser observado no estudo de fase 3, estudo randomizado, duplo-cego, que investigou burosumabe subcutâneo vs placebo Q4W em 134 adultos com XLH, quase todos (98%) dos quais já havia recebido terapia convencional (81% antes dos 18 anos). Embora a maioria participantes tivessem recebido terapia convencional anterior, a maioria apresentava osteoartrite, cirurgia anterior ou entesopatia, no momento do baseline. Levantamentos esqueléticos radiográficos revelaram um grande número de fraturas ativas (incluindo fraturas e pseudofraturas) também no baseline. A terapia com burosumab levou a diminuições significativas na rigidez usando a subescala de rigidez WOMAC e foi associado com maior cicatrização da fratura em comparação com o placebo. As chances de cura completa da fratura na semana 24 foram 17 vezes maiores entre os participantes que receberam grupo burosumabe em comparação com placebo. Sabendo que terapia convencional consiste em doses diárias múltiplas de sais de fosfato e metabólitos da vitamina D ou análogos como terapia de reposição, é importante ressaltar que ambos os medicamentos, são inespecíficos e podem ser considerados como tratamentos paliativos, pelos baixos resultados de eficácia obtidos e por não tratarem a etiologia real da doença. A monitoração do tratamento deve ser constante e cuidadosa. Altas doses de fósforo podem levar ao hiperparatireoidismo secundário e terciário. Períodos prolongados de hiperparatireoidismo secundário podem induzir a hiperatividade das paratireóides e, podendo levar ao hiperparatireoidismo terciário.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>
26/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

<b>Dt. contrib.</b>	<b>Contribuiu como</b>	<b>Descrição da contribuição</b>	<b>Referência</b>
26/11/2020	Interessado no tema	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
26/11/2020	Interessado no tema	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
26/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Como profissional de saúde que atua no âmbito das doenças raras e ultrarraras há quase 14 anos, gostaria de explicitar as grandes limitações de dados (epidemiológicos, história natural, gastos no sistema de saúde decorrentes do seu tratamento, etc) que temos sobre estas doenças. A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X trata-se de uma doença ultrarrara. Como tal, existe uma limitação de informações, assim como para outras doenças raras que tiveram seus tratamentos incorporados no SUS recentemente. Assim como foi salientado por alguns membros da CONITEC, na 91ª reunião ocorrida em 07 de outubro, durante a discussão de incorporação do medicamento Burosumabe, é importante que seja mantida uma coerência nas avaliações dos medicamentos para doenças raras, conforme decisões anteriores, quando não se exigiram a mesma disponibilidade de dados e evidências que são solicitadas para doenças de alta prevalência. Finalizo este quesito ressaltando que a própria CONITEC considera que a HLX é atualmente uma condição médica não atendida, uma vez que o tratamento disponível (reposição oral de fosfato e vitamina D) é insuficiente para atender aos objetivos do tratamento.</p> <p>2ª - Sim, A recomendação preliminar da CONITEC cita que os membros consideraram não haver evidências robustas de eficácia do Burosumabe na população apresentada (adultos e crianças). A HLX (hipofosfatemia ligada ao X) é uma doença ultrarrara e tendo-se este aspecto como balisador, o que é fundamental para a avaliação isonômica do medicamento frente a outros também utilizados para o tratamento de outras doenças raras e já incluídos no SUS, o Burosumabe possui estudos clínicos randomizados na população pediátrica e adulta, que apresentaram dados consistentes de eficácia e segurança do Burosumabe em comparação ao tratamento com Vit D + fosfato (crianças) ou placebo (adultos). Dentro do universo das doenças raras, é um desafio se estabelecer os desfechos dos estudos. Este desafio fica mais patente ainda quando a doença é crônica e com história de lenta progressão. Nesta situação, a definição de desfechos deve ser feita com grande racionalidade, na busca dos melhores desfechos possíveis, dentro da história natural da doença, levando-se em consideração também questões éticas. Entre os desfechos definidos nos estudos, alguns devem ser considerados definitivos, pois trazem a cura de condições de saúde dos pacientes com o uso do burosumabe, fato que não aconteceria sem o uso deste medicamento, pois a condição do paciente seria irreversível (crescimento e escore de deformidades ósseas. Em adultos, demonstrou-se enorme magnitude de efeito na cicatrização de fraturas, que é muito importante na história da doença dos pacientes de HLX na fase adulta. Outra razão apontada pelo relatório para a recomendação preliminar de não incorporação foi que os desfechos foram divergentes. Neste quesito, gostaria de ressaltar que há pouca divergência em relação à seleção dos desfechos. Deve-se levar em consideração que devido a raridade da doença, é importante trazer dados de estudos fase II, além dos estudos fase III. Por razões de metodologia, há diferenças entre tais publicações, o que determina uma dificuldade na consolidação de dados. Entretanto, os estudos de Fase II empregaram vários endpoints idênticos aos estudos de Fase III e os resultados claramente demonstram as mesmas tendências.</p> <p>3ª - Sim, O caráter ultrarraro da XLH traz incertezas na epidemiologia e nos gastos atualmente aplicados no tratamento dos pacientes acometidos pela doença. De forma óbvia, estas incertezas causam dúvidas se os parâmetros definidos para a avaliação econômica foram adequados para representar o mundo</p>	

real. Importante salientar aqui, que conforme explicita o próprio relatório preliminar da CONITEC, a empresa foi bastante conservadora nos dados utilizados, ou seja, evitou utilizar dados e premissas que não pudessem ser comprovados ou justificados. Assim, a incerteza dos dados pode estar subestimado ou superestimado. Considerando-se a natureza da doença, a limitação de informações, o conservadorismo e o cuidado metodológico da empresa no modelo econômico, o mais provável é que os dados sejam economicamente mais favoráveis no mundo real, ou seja, haja um maior ganho de pontos nos escores de utilidade e um maior QALY em relação a um tratamento ineficaz (vit D e fosfato). Como adendo, o relatório preliminar da CONITEC indica que a reposição oral (vit D + fosfato) não é suficiente para atender aos objetivos do tratamento, possuindo ainda efeitos adversos importantes.

4ª - Sim, Apesar de todas as incertezas, realmente acredito que o impacto orçamentário será inferior ao apresentado pela empresa, devido aos seguintes fatores:- O conhecimento e o diagnóstico de doenças raras e ultrarraras é sempre um desafio. Assim, o número da prevalência não implica no número de pacientes diagnosticados e tratados.-- Alguns pacientes apresentam apenas achados bioquímicos e laboratoriais e devido a ausência de sinais clínicos nunca serão diagnosticados e conseqüentemente tratados. Apesar disto, estes pacientes foram mantidos nos cálculos do impacto orçamentário- A extensão territorial do Brasil, com dimensões continentais, determina diferenças importantes de acesso nos diferentes locais do nosso País- Condições socio-econômicas dos pacientes poderão trazer desafios adicionais no seu acesso ao diagnóstico e tratamento- Eventuais pacientes que teriam acesso ao tratamento através do sistema suplementar de saúde Todas estas variáveis, que são muito viáveis no mundo real, não foram consideradas no modelo e se fossem aplicadas, certamente iriam diminuir o impacto orçamentário. Assim, fica patente o porquê do impacto orçamentário considerado estar superestimado frente ao mundo real.

5ª - Sim, Na página 29 do relatório preliminar da CONITEC, está descrito: " A análise conjunta dos estudos mostra melhora dos pacientes com HLX em uso de burosumabe em relação aos que utilizam o tratamento com fosfato e vitamina D, o único disponível para esta doença. Especialmente nos estudos em pediatria os benefícios clínicos foram maiores e justamente nessa população em fase de crescimento ósseo é importante o controle visando a melhora nas condições clínicas anteriormente descritas. Com relação aos eventos adversos, não houve eventos graves, sendo os mais relatados são relacionados ao local de injeção. Importante destacar que o uso do fosfato e vitamina D causam frequentes desconfortos quando administrados aos pacientes, especialmente na população pediátrica." É muito importante oferecer esta nova opção terapêutica aos pacientes de XLH, pacientes atualmente com uma necessidade médica não atendida. XLH é uma doença vitalícia que tem um impacto gigantesco na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. A busca e a disponibilização de um novo tratamento efetivo que traga uma melhoria da condição clínica dos pacientes são imprescindíveis para transformar a história natural da doença e portanto a vida dos pacientes e seus familiares.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/11/2020	Profissional de saúde	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
27/11/2020	Empresa	1ª - Discordo. os portadores de doenças raras possuem o direito a obtenção de tratamento diagnóstico correto, visto que um direito para todos. As pesquisas no campo das doenças raras deve ser valorizada e quando existem soluções e tratamentos, como o caso do Borosumabe, para tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossoma X o paciente merece acesso ao tratamento. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Vale considerar que pacientes com raquitismo / osteomalácia hipofosfatêmicos (XLH) evoluem de forma insatisfatória com o tratamento convencional baseado em fosfato e vitamina D. Recente artigo de revisão (Dahir K 2020, doi:10.12110/jendso/bvaa151) aborda esse tema. A grande maioria desenvolve deformidades dos membros inferiores, fraqueza muscular, dificuldade de marcha, artropatia degenerativa antes dos 30 anos por conta do desalinhamento das articulações que suportam o peso do corpo (quadril, joelhos), enrijecimento e dores articulares. A entesopatia (em 30-45% dos pacientes antes dos 30 anos e em 100% dos pacientes mais velhos) decorre da mineralização dos tendões e ligamentos nos locais de inserção no esqueleto (coluna vertebral, quadril, tornozelos); em casos muito graves, a entesopatia pode causar estenose do canal medular e paralisia. Com o desenvolvimento de um anticorpo monoclonal anti-FGF23 (BUROUMABE) tornou-se possível um tratamento direcionado à causa do distúrbio (justamente o aumento na produção de FGF-23, causador da inibição da síntese do calcitriol e do aumento da perda renal de fosfato). O questionamento de ter sido criado um índice radiológico especificamente para aferir o efeito do Burosumabe não procede, pois que trabalhos muito anteriores já empregaram essa ferramenta (Thacher e cols. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. Journal of Tropical Pediatrics 2000; 46(3):132–139. <a href="https://doi.org/10.1093/tropej/46.3.132">https://doi.org/10.1093/tropej/46.3.132</a>).</p> <p>2ª - Sim, Há evidências clínicas, publicadas desde 2014 (Carpenter, <a href="http://dx.doi.org/10.1172/JCI72829">http://dx.doi.org/10.1172/JCI72829</a>), de que o Burosumabe corrige a hipofosfatemia e a hipomineralização óssea que define raquitismo / osteomalácia. Isso já foi mostrado por histomorfometria de fragmento ósseo (Insogna KL 2019, DOI: 10.1002/jbmr.3843). O benefício sobre as manifestações clínicas também tem sido evidente em crianças e adultos. Nas crianças, há grande melhora do ritmo de crescimento, das deformidades esqueléticas (especialmente das pernas), melhora da força muscular e capacidade de movimentação. Em qualquer idade, há redução na taxa de fraturas e pseudo-fraturas, assim como melhor consolidação. Dores ósteo-articulares tornam-se menos intensas, favorecendo a deambulação. Melhora, enfim, a qualidade de vida. Muitas são as publicações; citamos algumas: Adultos: # Insogna KL. J Bone Miner Res. 2018 (DOI: 10.1002/jbmr.3475); # Portale AA. Calcif Tissue Int. 2019 (<a href="https://doi.org/10.1007/s00223-019-00568-3">https://doi.org/10.1007/s00223-019-00568-3</a>); Brandi ML. poster no WCO 2020; # Keen R. poster no ASBMR 2020. Crianças e adolescentes: # Carpenter TO. N Engl J Med. 2018 (DOI: 10.1056/NEJMoa1714641); # Padidela R. Endocrine Connections 2020 (<a href="https://doi.org/10.1530/EC-20-0291">https://doi.org/10.1530/EC-20-0291</a>) Além disso, a análise final do estudo fase III (Brandi ML) mostra haver poucos efeitos colaterais: reação cutânea no local da aplicação do Burosumab (26%), reações de imunogenicidade, como nasofaringite (17%), pernas inquietas (16%), hiperfosfatemia (6%). O único problema considerado sério estava ligado à estenose do canal lombar pré-existente.</p> <p>3ª - Sim, A doença XLH é a forma mais comum de raquitismo hereditário. Não consigo estimar o custo financeiro de fornecer Burosumabe a todos esses pacientes. Mas devemos considerar o custo inestimável de termos uma população com sequelas irreversíveis, que certamente reduzirão sua capacidade de trabalho, eventualmente levando à aposentadoria por invalidez. Ou no mínimo não dando oportunidade a essa população de ter uma boa qualidade de vida</p> <p>4ª - Não</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>5ª - Sim, Sou Endocrinologista desde 1972, e há décadas dedico-me ao estudo das doenças osteometabólicas. Trabalhando inicialmente no IEDE-RJ e depois na UFRJ como Professora da Fac Medicina, esta tem sido minha área de pesquisa, conforme pode ser visto no currículo CNPq: <a href="http://lattes.cnpq.br/9638149960657616">http://lattes.cnpq.br/9638149960657616</a>. Sou testemunha da frustração que toda a equipe de saúde, pacientes e seus familiares enfrentam quando o tratamento não corrige todas as manifestações do XLH, a despeito da adesão de todos. Os estudos com Burosumabe me parecem bastante convincentes. O Brasil participa atualmente de um estudo multicêntrico internacional sobre o Burosumabe no mundo real: Programa de Monitoramento Clínico ou XLH Disease Monitoring Program (XLH-DMP)", registrado no ClinicalTrials.gov identifier NCT 03651505. É uma abordagem inovadora e pragmática concebida para combinar a coleta de dados da Fase 4 (registros, histórico natural e requisitos pós-marketing) em um programa clínico de longo prazo, no qual 500 pacientes com XLH (ao menos 200 pacientes pediátricos), serão seguidos por 10 anos. Aproximadamente 2/3 usarão Burosumabe e 1/3 manterá o tratamento convencional. Há 35 Centros envolvidos (EUA, Canadá e América Latina). O primeiro Centro foi ativado em julho de 2019; no Brasil temos 4 Centros ativos. O programa DMP será transparente e inovador, com o objetivo de fornecer dados da vida real a todas as partes interessadas, incluindo pacientes, provedores, pesquisadores, pagadores e grupos de apoio ao paciente. Muitas informações complementares estarão surgindo num futuro breve.</p>	
27/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Por ser uma patologia de interesse multidisciplinar, acho importante o avanço nas pesquisas e atualização de protocolos sempre que possível.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Novas tecnologias e novos medicamentos devem receber atenção de forma a maximizar qualidade de vida, evitando ou ao menos reduzindo impactos sócias, e de saúde pública na população.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/11/2020	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo. Atualmente, muitos dos pacientes com doença rara vivem por anos em condições precárias e sem a atenção de saúde adequada. Até mesmo quando existem medicamentos específicos, o acesso ao tratamento acontece apenas por meio da judicialização. Isto é, quando se consegue um diagnóstico, pois na grande maioria dos casos os pacientes passam de um especialista a outro sem chegar a uma resposta. Devido às peculiaridades existentes no contexto das doenças raras – cerca de 80% delas têm causas genéticas –, é imprescindível estabelecer medidas específicas para garantir uma resposta eficiente do Estado à população. Entre as ações necessárias, importante a criação de centros de referência ao menos em todas as capitais do País, para garantir o acesso à atenção de saúde especializada e multiprofissional. Um diagnóstico adequado e precoce, um tratamento correto e com a facilidade de uso do medicamento para a doença rara específica, seguramente beneficiará inúmeros pacientes.</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Sim, Avaliar a redução dos custos diretos e indiretos com a incorporação do Burosumabe. Em uma patologia que existem sequelas, e levando-se em conta os custos associados à dor e mobilidade, custos cirúrgicos, custos com fraturas, custo de cuidados terminais, custo de perda de produtividade, além da melhor qualidade de vida que os pacientes adultos e crianças possam ter com o uso do medicamento de maneira correta.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, A maior parte dessas patologias se manifesta ainda na infância. O pediatra tem papel fundamental nesse espectro, pois quando ele está habilitado a reconhecer precocemente a patologia, maiores os benefícios aos pacientes tratados precocemente. O baixo índice de incidência das doenças raras na população não pode servir como justificativa para que os pacientes deixem de receber os cuidados necessários. Além disso, quando não há políticas eficientes, o Estado também perde ( " Dr Raskin")</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
27/11/2020	Instituição de ensino	<p>1ª - Discordo. Viver com uma doença rara crônica freqüentemente apresenta desafios médicos, psicológicos, financeiros e educacionais .A maioria das doenças raras são distúrbios genéticos, que costumam ser debilitantes e têm impacto de longo prazo na qualidade de vida dos indivíduos e de suas famílias . Doenças raras que afetam o sistema músculo-esquelético podem representar problemas de mobilidade significativos de fraturas dolorosas, deformidade e / ou dor óssea e incluem Osteogênese imperfeita (OI), displasia fibrosa (DF) e hipofosfatemia ligada ao X (XLH). "Orphanet Journal of Rare Diseases volume 11, Article number: 160 (2016)"A Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X leva à deformidades esqueléticas, baixa estatura, fraqueza, dores musculares e ósseas. Episódios de hipertensão intracraniana podem ocorrer devido às alterações dos ossos do crânio e levar a convulsões</p> <p>2ª - Sim, Reflexões de como a doença rara vem sendo abordada pelas pesquisas de cunho quali-tativo, apontando para a necessidade do desenvolvimento de novos estudos que revelem outras faces da experiência de cuidado em relação a pessoas adoecidas. Também nos parece importante examinar as potencialidades que a produção do conhecimento qualitativo têm para responder, singularmente, as muitas e variadas necessidades das pessoas e famílias, embasando melhores práticas profissionais, bem como ações políticas e governamentais que lhes ofereçam apoio ao viver e ao cuidar na doença rara.</p> <p>3ª - Sim,</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p> <p><a href="#">Clique aqui</a></p>
29/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Em geral as doenças raras produzem uma ampla diversidade de sintomas , com dificuldade no diagnóstico como também dificuldade de tratamento. Há um sofrimento não somente para o doente como também para todas as pessoas ao seu redor. Por isso devemos valorizar as pesquisas no que tange a busca do diagnóstico e de um tratamento que beneficie os pacientes com doenças raras.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Tratasse de uma doença que está presente desde o nascimento, os primeiros sinais começam a ser evidentes quando as crianças começam a caminhar. E mesmo quando há história familiar de raquitismo hipofosfatêmico é muito raro o diagnóstico nos primeiros meses de vida, sendo alguns sinais de alerta devem ser observadas: redução da velocidade de crescimento, deformações esqueléticas ou pernas arqueadas no início do caminhar.</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p> <p><a href="#">Clique aqui</a></p> <p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. É importante ressaltar que a Hipofosfatasia é uma doença genética rara que afeta especialmente crianças, provocando deformações e fraturas em partes do corpo, além da perda prematura dos dentes.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Poder Executivo compete a execução orçamentária e de políticas públicas eficazes, atuando como educador e propagador de informações essenciais à proteção da saúde individual e coletiva, bem como na execução de políticas públicas capazes de reduzir os riscos de doenças e agravos e de promover o acesso universal e igualitário às ações e serviços públicos de saúde.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Tratasse de doença que requer diagnóstico precoce, tratamento adequado e ação de uma equipe multidisciplinar para que o paciente tenha uma melhor qualidade de vida. Ocorre uma perda precoce de dentes de leite ou permanentes (o dente sai inteiro com a raiz intacta, dentre outras normalidades dentais, ocorre atraso na erupção dos dentes, raízes curtas, falta de cimento acelular, defeitos na polpa, dentina e na formação de esmalte dental, anormalidades da coroa e cáries dentárias severas. Além de alterações na formação do crânio com fechamento precoce das fontanelas.</p>	
29/11/2020	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. No Brasil, 13 milhões de pessoas são consideradas raras. Ou seja, possuem alguma das cerca de oito mil doenças raras já catalogadas. Para cuidar bem destes brasileiros, o Ministério da Saúde tem investido cada vez mais na assistência a doenças raras, pesquisa.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, PORTARIA Nº 3.247, DE 29 DE DEZEMBRO DE 2016 Art. 1º Fica habilitado o estabelecimento de saúde a seguir informado, como Serviço de Referência em Doenças Raras, conforme descrito a seguir: Serviço de Referência em Doenças Raras - Eixo I - Doença Rara de Origem Genética: 1- Anomalias Congênitas ou de manifestação Tardia, Código 35.07; Serviço de Referência em Doenças Raras - Eixo I - Doença Rara de Origem Genética: 2- Deficiência Intelectual associada a Doenças Raras, Código 35.8; Serviço de Referência em Doenças Raras - Eixo I - Doença Rara de Origem Genética: 3 - Erro Inato de Metabolismo (EIM), código 35.09; Serviço de Referência em Doenças Raras - Eixo II - Doença Rara de Origem não Genética: 2- Doenças Raras Infeciosas, Código 35.12; Serviço de Referência em Doenças Raras - Eixo II - Doença Rara de Origem não Genética: 3- Doenças Raras Autoimunes.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
29/11/2020	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo. Respeitosamente, entendemos que a recomendação preliminar pela não incorporação do Burosumabe, emitida pela 91ª reunião ordinária da CONITEC (item 11 do Relatório de Recomendação,) merece ser reavaliada e reformada, em função das informações e argumentos que serão apresentados nos itens a seguir desta contribuição. Informamos que já fizemos várias tentativas de envio (usando zip, conforme orientado nesta página), porém, devido ao tamanho, os arquivos não foram carregados. Tivemos que também excluir as citações das referências bibliográficas, pois estavam sendo entendidas como textos HTML, não permitindo o envio do formulário. A listagem das bibliografias serão apresentadas como anexo pdf em cada um dos quesitos – Avaliação Econômica, Impacto Orçamentário e Outras contribuições. Como não está sendo possível fazer o carregamento do zip com as referências clínicas e outras contribuições, devido ao seu grande número, além da presença de figuras e tabelas, iremos tomar as seguintes ações complementares:- Re-apresentação de todo o texto que descreveremos a seguir neste site, porém na forma de ofício, em texto contínuo. Nesta apresentação estarão incluídas também todas as referências bibliográficas que seriam anexadas nesta página. Essa apresentação será feita por envio do material para o e-mail: <a href="mailto:protocolo@saude.gov.br">protocolo@saude.gov.br</a>- Pelo não carregamento dos arquivos, devido ao tamanho, mesmo em zip, não será realizado o envio de nenhuma das referências bibliográficas dos quesitos – Evidências clínicas, Avaliação econômica, Impacto Orçamentário e Outras contribuições - através do site neste momento, mas sim somente através do protocolo junto ao Ministério da Saúde- Devido a existência de figuras, todo o texto descrito no quesito de Evidências clínicas será anexado como pdf nesta página de contribuição. Este arquivo será anexado com o nome Evidências clínicas.pdf. Agradecemos antecipadamente a imensa atenção dispensada, colocando-nos a total disposição. Atenciosamente, Ultragenyx Brasil Farmacêutica</p> <p>2ª - Sim, ULTRAGENYX BRASIL FARMACÊUTICA, com sede na Rua Josefina, nº 200, 1º andar, conjunto 115, Vila Progresso, Guarulhos, São Paulo, CEP 07093-080, inscrita no CNPJ/ME sob nº 27.724.245/0001-18, vem, tempestiva e respeitosamente, perante este Departamento e a esta Comissão apresentar considerações sobre aspectos de incerteza da Comissão manifestados no relatório preliminar de recomendação, de forma a auxiliar no processo de tomada de decisão a respeito da incorporação do burosumabe para a hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX). Primeiramente, agradecemos o qualificado trabalho realizado na revisão e discussão desse pedido de incorporação, assim como a transparência na apresentação dos julgamentos realizados que embasaram a decisão preliminar. Entendemos que os membros da CONITEC assertivamente salientaram alguns aspectos bastante relevantes relacionada à HLX, entre eles: I. O alto impacto clínico e psicossocial da HLX, levando a importantes prejuízos da qualidade de vida, consumo de recursos do sistema de saúde com tratamentos corretivos, perda da produtividade e sobrecarga dos familiares e cuidadores; II. As necessidades terapêuticas não atendidas na HLX, já que o tratamento atualmente disponível, consistindo na reposição oral de fosfato e vitamina D, apresenta evidências de insuficiência para reverter a espoliação de fosfato dos ossos, especialmente nos pacientes com a HLX em suas formas moderada a grave; III. O entendimento de que o burosumabe é o primeiro medicamento desenvolvido para inibir o FGF-23 (fator de crescimento de fibroblastos 23), promovendo reabsorção renal de fosfato, produção de vitamina D, absorção intestinal de cálcio e fosfato, e, conseqüentemente, bloqueio ou redução dos danos causados pela HLX; IV. A fundamental importância do tratamento precoce, uma vez que já no período pediátrico é que os efeitos da</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

HLX no desenvolvimento levam às deformidades ósseas, baixa estatura, compleição física desproporcional e anomalias dentárias, resultando em rigidez, dor crônica e dificuldades de locomoção, requerendo cirurgias corretivas que, além de onerosas, não trazem resultados satisfatórios, além do estigma social sofrido pelos pacientes;V. No paciente adulto, além das consequências da evolução da HLX tratada de forma insatisfatória, observam-se sintomas tais como osteomalácia, maior frequência de fraturas (incluindo por estresse), dor óssea persistente, osteoartrite precoce, abscessos dentários e perda de dentes permanentes, entre outros. Observando o texto da Recomendação do(a) douto(a) parecerista e as intervenções verbais ocorridas durante a 91ª Reunião da CONITEC (07 de outubro de 2020, à tarde), entendemos também que alguns aspectos levantados pela comissão poderão se beneficiar de alguns esclarecimentos e informações complementares. Esta parte da contribuição refere-se aos temas ligados à demonstração de evidências de eficácia e segurança e posteriormente, nos locais adequados do link da CP, outros irão tratar de aspectos econômicos, epidemiológicos e de impacto orçamentário. Preâmbulo É amplamente conhecido que os ensaios clínicos randomizados (ECRs) são o padrão-ouro para avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas. No entanto, como também é de conhecimento da CONITEC, o desenvolvimento de ECRs é desafiador no contexto de doenças raras crônico-degenerativas, e ainda mais nas doenças ultrarraras como a HLX, principalmente pelos motivos a seguir: a. As dificuldades de recrutamento, ligadas à baixa prevalência, implicam na perda relativa do poder do estudo em detectar diferenças estatisticamente significativas entre os desfechos avaliados; b. Existe a necessidade de identificar desfechos que tenham correlação preditiva com a evolução da doença e que possam ser monitorados de forma objetiva, precisa e, se possível, viável tanto para os pacientes como para os pesquisadores; c. Em doenças crônico-degenerativas que cursam sem efeitos significativos sobre a mortalidade em curto e médio prazo (como é observado não apenas na HLX, mas em outras doenças raras e também doenças de alta prevalência, tais como a artrite reumatoide, p.ex.), a obtenção de desfechos definitivos (principalmente mortalidade) como resultado direto dos ensaios clínicos é praticamente inviável, pois exigiria não só manter os pacientes sob tratamento durante décadas, mas também manter o grupo-controle sob os efeitos de um tratamento ineficaz durante as mesmas décadas; d. Emergem considerações éticas quando surgem situações, como ocorreu com o uso do burosumabe, onde os desfechos do grupo tratado apresentam-se muito melhores do que o grupo-controle. Observando que os desfechos, mesmo sendo intermediários (substitutos), tem uma relação muito estreita com a fisiopatologia e os efeitos da doença, é ético transferir os pacientes do grupo-controle para o grupo de tratamento, mesmo sabendo-se que esse cruzamento pode afetar os resultados da avaliação estatística. Ratificando nossas afirmações acima, valemo-nos de duas publicações que trataram do tema “design de ECRs em doenças raras”, como segue: a. Abrahamyan et al (2016) menciona um exemplo hipotético de um ECR para leucemia linfocítica de células T grandes indolente, para o qual se estima que seriam necessários 439 pacientes para elaborar um estudo que buscasse demonstrar uma redução de 50% no risco relativo de morte em 5 anos. Considerando que a prevalência dessa leucemia é de 160 pacientes-ano, e que geralmente apenas 5% da prevalência são cooptados para pesquisas em câncer, seriam necessários 55 anos para inscrever o número necessário de pacientes (1). b. Os mesmos autores afirmam que tanto a identificação de desfechos significativos quanto a mensuração de suas variações podem ser desafiadores em doenças raras, dado o

pouco conhecimento sobre a progressão dessas doenças, tempos de resposta terapêutica variáveis e pouco conhecidos, a presença de danos patológicos irreversíveis no momento do diagnóstico e/ou doenças que são incuráveis (grifo nosso), com objetivo terapêutico limitado a retardar a progressão e/ou controlar os sintomas (1). Cox (2018) afirma que estudos de doenças raras são pequenos por necessidade, muitas vezes com não mais do que 50 pacientes e, por isso, requerem o uso de endpoints que mostrem efeitos cuja magnitude seja suficiente para demonstrar significância estatística (2). Além disso, esse autor cita que tais endpoints passam por provas de conceito, referindo-se à demonstração dos efeitos do fármaco além de seu mecanismo de ação imediato, observando mudanças na fisiopatologia secundária, função do órgão ou efeitos clínicos, o que fornece importantes sinais iniciais que o tratamento está normalizando processos biológicos e proporcionando benefício (2). O mesmo autor afirma que demonstrar o real valor clínico de um medicamento em uma doença de lenta progressão pode exigir muitos anos, o que não é praticável em um estudo clínico e só pode ser constatado em estudos retrospectivos de registros de dados (2). Ainda na publicação de Cox (2018), afirma-se que o uso de biomarcadores apoia a avaliação da eficácia de um tratamento, utilizando-se de medidas laboratoriais, exames de imagem e endpoints fisiológicos, os quais mostram-se muito importantes em situações onde a mensuração de um desfecho definitivo não é viável, por exemplo, em uma doença de progressão muito lenta, uma doença com substancial dano irreversível no momento do início dos sintomas ou uma doença com eventos pouco frequentes. Vários substitutos bem conhecidos já foram totalmente validados em vários estudos em doenças mais comuns, tais como tamanho de tumor no câncer, HbA1c para Diabetes mellitus e colesterol para infarto do miocárdio, sendo amplamente admitidos por agências regulatórias como endpoints primários nas aprovações de medicamentos (2). A HLX é considerada uma doença ultrarrara, cronicamente debilitante e deformante, com importante impacto na qualidade de vida e funcionalidade. De acordo com OMS, as doenças raras são definidas como sendo aquelas cuja prevalência é da ordem de até 65 casos por 100.000 indivíduos; a HLX possui uma prevalência estimada entre 0,1 e 0,9 casos para cada 100.000 habitantes (3), o que justifica a sua inclusão na categoria das doenças ultrarraras. Tal condição gera obstáculos de todas as naturezas, pela falta de conhecimento técnico e popular a respeito de suas características e epidemiologia, pela escassez de opções de diagnóstico e tratamento, pelas dificuldades nos processos de pesquisa e desenvolvimento de alternativas de tratamento e, ainda, pelas dúvidas que surgem durante o processo de avaliação e tomada de decisão a respeito de tecnologias a ela relacionadas. Neste ponto, é importante compartilhar que foi recém publicado o primeiro estudo epidemiológico de HLX específico para a América Latina, que corrobora e fortalece os dados de prevalência utilizados no documento inicialmente apresentado pela Ultragenyx. Os dados levantados neste estudo demonstraram que a prevalência estimada da HLX no Estado do Paraná foi em 0,5 pacientes/100.000 habitantes (4). Limitações das evidências quanto aos benefícios da terapia com burosumabe, especialmente em relação ao significado clínico dos desfechos avaliados. Mesmo com as dificuldades que foram mencionadas anteriormente em relação ao cenário ultrarraro da HLX, foi possível conduzir vários ECRs, tanto na população pediátrica quanto na adulta. Entre os desfechos avaliados nesses ensaios, há aqueles que podem ser considerados definitivos, pois representam a melhora de condições de saúde que, sem o tratamento com burosumabe, seriam irreversíveis. Exemplo digno de nota para a população pediátrica, o

estudo conduzido por Imel et al (2019) foi um ECR de Fase III que obteve significância estatística em desfechos de relevância clínica indiscutível, tais como crescimento (avaliado através do escore z), escore de deformidades ósseas e mobilidade (medida através do teste de caminhada de seis minutos). Em adultos, duas publicações apresentam um ECR de Fase III – Insogna et al (2018) (5) e sua continuidade com Portale et al (2019) (6) – mostrando grande magnitude de efeito na cicatrização de fraturas e pseudofraturas, rigidez articular, dor, função física, incluindo mobilidade. Estes parâmetros clínicos são muito representativos da limitação funcional decorrente da HLX e também são muito usados como desfechos principais em estudos de doenças que cursam com limitação parecida, como artrite reumatoide grave, por exemplo. Desfechos avaliados na população pediátrica Usando os dados da principal evidência disponível para essa população, que é o estudo de Imel et al (2019) (7), apresentaremos a seguir alguns aspectos relacionados aos desfechos avaliados, com informações relacionadas à sua interpretação e significância clínica. Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) Durante a reunião da plenária, houve um comentário de que a escala utilizada para avaliar o desfecho Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) teria sido desenvolvida pela Ultragenyx. Gostaríamos de informar que este escore foi originalmente publicado por Whyte et al (2018) (8), após ter sido inicialmente apresentado no 2015 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research Seattle. O instrumento foi inicialmente proposto para avaliar o tratamento da hipofosfatase, sob o patrocínio da indústria farmacêutica Alexion. Tal projeto não teve a participação da Ultragenyx, assim como não houve e não há qualquer parceria ou acordo comercial desta com a Alexion. A RGI-C é uma escala Likert de 7 pontos, cujos resultados podem variar de -3 (piora grave) a +3 (melhora completa ou quase completa), e que faz uso da comparação de exames radiográficos em dois diferentes momentos do tempo, estando representada na Figura 1. A progressão radiológica, assim como foi discutido pela Plenária da CONITEC em sua 91ª reunião, é um parâmetro bastante importante no acompanhamento clínico desses pacientes. Usando a escala RGI-C, considera-se que houve melhora clinicamente significativa quando se obtém um escore &#8805; +2 na escala. No estudo de Imel et al (2019) (7), essa melhora clinicamente significativa foi obtida na semana 40 em 72% dos pacientes em uso de burosumabe e em apenas 6% nos pacientes do grupo controle (OR 39, IC 95% 7 a 212; NNT = 1,5). Esses números foram consistentes na semana 64 (87% vs. 19%; OR 34, IC 95% 6 a 206; NNT = 1,5) (7). Apesar desse estudo ter empregado um número pequeno de pacientes, observa-se um cenário de significativa diferença nas proporções de pacientes obtendo melhora com burosumabe, em relação ao pequeno percentual de pacientes que alcançam esses resultados no grupo tratado com fosfato e vitamina D oral. Rickets severity score (RSS) ou escore de Thacher Esse escore foi desenvolvido originalmente por Thacher et al (9) no ano 2000, novamente sem qualquer relação com a Ultragenyx. Este escore foi criado para a avaliação de raquitismo nutricional em crianças, também sendo utilizado para avaliar objetivamente a gravidade de alterações radiológicas em análises transversais, a partir de radiografias de punho e de joelho. O escore varia de 0 (melhor) a 10 (pior). É importante destacar que a correlação entre pontuação e gravidade no escore de Thacher é inversa quando comparada à RGI-C, ou seja uma maior pontuação na escala de Thacher representa uma condição clínica pior, enquanto na RGI-C uma pontuação maior significa melhora radiográfica. Em pacientes com HLX, a escala RSS mostra associação importante e estatisticamente significativa com desfechos

clínicos relevantes, tais como crescimento (Escore Z), locomoção, funcionalidade e dor, conforme apresentado na Tabela 1. Na publicação de Imel et al (2019) (7), ao iniciar o estudo, os participantes apresentavam uma média do escore RSS de 3,2. Na semana 40, observou-se uma redução de 2,2 pontos no grupo burosumabe e de 0,7 no grupo controle (diferença: -1,3; IC95% -1,7 a -0,9). A diferença foi consistente na semana 64 (-2,2 vs. -1,0; diferença: -1,2; IC95% -1,7 a -0,9). O valor médio do escore RSS ao final do estudo foi significativamente inferior no grupo burosumabe (1,0) em relação ao grupo-controle (2,2) (Figura 2). Muito embora não terem sido estabelecidos parâmetros para a mínima diferença clinicamente significante para esse escore, a Tabela 1 mostra que outros parâmetros clinicamente importantes (altura, velocidade de crescimento, e escores de QoL) apresentam-se muito diferentes quando se comparam pacientes com escore maior ou menor do que 1,5. Crescimento: Escore Z de altura e taxa anual de crescimento É fato conhecido que pacientes com HLX apresentam retardo do crescimento, resultando em baixa estatura (11). O crescimento estatural é considerado um desfecho clinicamente relevante e, em pediatria, usualmente avaliado pelo Escore Z de altura. O Escore Z para a altura representa o número de desvios-padrão que um indivíduo apresenta quando avaliado frente à mediana da altura para a população de referência, com mesma idade e gênero. Considerando que, na puberdade, o fechamento das epífises determina a cessação do crescimento estatural, o retardo no crescimento causado pela HLX implica na baixa estatura em toda a idade adulta. Um tratamento como o burosumabe proporciona um efeito profundamente impactante na saúde dos pacientes, na medida em que melhora a estatura dos pacientes com HLX de uma forma permanente. Como apresentado na Tabela 1, crianças com HLX mostram redução do Escore Z de altura, sendo que aquelas com RSS elevado apresentam Escore Z com mais do que 2 desvios-padrão em relação aos valores de referência. No estudo de Imel et al (2019) (7), apesar do tempo de seguimento não ser longo, as crianças tratadas com burosumabe mostraram diferença estatisticamente significativa no Escore Z em relação àquelas tratadas com fosfato e vitamina D em 40 e em 64 semanas, em relação à linha de base (0,17 vs. 0,02; diferença 0,15; IC95% 0 a 0,29; p=0,049) (Figura 3). Em relação a velocidade absoluta de crescimento, na semana 64 os valores médios foram de 6,64 cm/ano para o grupo burosumabe e de 5,94 cm por ano na terapia com fosfato e vitamina D (p=0,0047). Locomoção (teste de caminhada de 6 minutos – TC6M) Outro desfecho clinicamente relevante é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), podendo ser representado em função de distância percorrida em metros ou no percentual do predito para população de referência, de acordo com sexo, idade, estatura e IMC. Na HLX a importância dessa avaliação está relacionada ao impacto da doença na mobilidade dos pacientes acometidos. Após 64 semanas, os pacientes tratados com burosumabe aumentaram percentualmente a distância percorrida em função do predito, enquanto isso não foi observado no tratamento convencional (9% vs. 2%; diferença 7%; IC95% 0,01 a 14,52; p=0,0496) (Figura 4). Considerações sobre a qualidade da evidência Tendo como base a publicação de Imel et al (2019) (7), e considerando as dificuldades inerentes aos ECRs em doenças raras, já bastante discutidas anteriormente, apresentamos alguns fatos que entendemos serem merecedores de atenção especial por parte da CONITEC: • (a) parecerista que redigiu o Relatório de Recomendação refere-se, à folha 29, à “variabilidade de desfechos primários incluídos”, mas gostaríamos de ressaltar que há pouca variabilidade em relação à seleção dos endpoints e que as diferenças metodológicas se originam do fato de que foram incluídos estudos de Fases II e

III. A inclusão dos estudos de Fase II foi feita para mostrar a evolução da pesquisa e para aumentar a quantidade de informações disponíveis. Ainda que exista diferenças metodológicas entre tais publicações, impedindo a consolidação de dados, os estudos de Fase II de Carpenter et al (2018) (12) e de Whyte et al (2019) (13) usam vários endpoints em comum com o ensaio de Fase III de Imel et al (2019) (7) e os resultados seguem as mesmas tendências entre eles. Os resultados de todos esses ensaios mostram consistência nos achados de diferentes desfechos, com benefícios marcantes a favor do burosumabe para todos os resultados nos endpoints RGI-C, RSS, Escore Z de altura, velocidade de crescimento, TC6M e escore de deformidade de membros inferiores, além dos marcadores laboratoriais avaliados (fosfato sérico, fosfato urinário, fosfatase alcalina, Tmp/GFR e 1,25 diidroxivitamina D [1,25(OH)2D]), fatores que reforçam a relação causal positiva entre o tratamento com burosumabe e os resultados observados. Cumpre destacar que os resultados provaram significância estatística em relação ao comparador ativo (fosfato e vitamina D) e também em relação ao período pré-tratamento (nos ensaios de Fase II), apesar do pequeno tamanho amostral, o que se deve principalmente à magnitude do efeito do tratamento com burosumabe. Além da consistência de tendências entre os ensaios, também é visível a consistência dos desfechos ao longo do tempo, observando os resultados em 40 e 64 semanas. Também cumpre solicitar atenção para o fato de que, no ensaio de Imel et al (2019) (7), o grupo-controle tratado com fosfato e vitamina D mostrou certa melhora em alguns desfechos quando se comparou os resultados ao longo do tempo com aqueles medidos na linha de base. No entanto, tais resultados mostram um baixo desempenho desse tratamento para os pacientes com HLX, e também muito inferior aos resultados observados com o burosumabe. É importante salientar que o caráter aberto do delineamento não implica em viés de aferição para desfechos objetivos (p.ex.: escore Z e medidas laboratoriais). Mais do que isso, as avaliações de parâmetros radiológicos foram realizadas por três radiologistas pediátricos, trabalhando de forma cega e independente para apresentar os desfechos RGI-C e RSS. Conforme consta no Relatório de Recomendação da CONITEC, o(a) parecerista reconheceu os méritos das evidências apresentadas no trecho a seguir: “Como a avaliação no RoB2 é realizada por desfechos e não por estudos optamos por manter a tabela apresentada pelo demandante ao verificarmos bastante rigor nas avaliações dos estudos tornando mais objetiva as análises”. Outros estudos e informações complementares para a população pediátrica Além dos benefícios fartamente demonstrados no ensaio pivotal publicado por Imel et al (2019) (7), é importante salientar a complementariedade e a consistência dos achados de outros estudos publicados. Os ECR de Fase II conduzidos por Carpenter et al (2018) (12) e Whyte et al (2019) (13), mesmo sem terem sido comparativos, revelaram importantes melhoras em relação à linha de base para os diferentes desfechos avaliados (RGI-C, RSS, fosfatase alcalina, fosfato sérico, 1,25(OH)2D, TC6M, escores de dor/conforto e função física [POSNA-PODCI], escore de deformidade de membros inferiores e Escore Z), sendo consistentes com o ECR de Fase III, controlado versus fosfato e vitamina D oral, realizado por Imel et al (2019) (7). Digno de nota é o resultado funcional obtido no estudo de Carpenter et al (2018) (12), no qual o TC6M (Teste da Caminhada em 6 Minutos) revelou um ganho de 77 metros em relação à linha de base. Essa distância é de aproximadamente 3 vezes superior ao parâmetro de mínima diferença clinicamente significativa que foi estabelecido em estudos sobre a hipofosfatasia. (14) Considerações sobre a escolha da população do ensaio Outro aspecto que deve ser apontado está relacionado com a seguinte colocação do

Relatório de Recomendação preliminar da CONITEC: “É importante ressaltar ainda a gravidade do quadro das crianças e adultos incluídos nos estudos (moderada a grave), o que dificulta a extrapolação para pacientes do mundo real e pode superestimar os benefícios do medicamento” A primeira observação a fazer é que a inclusão de pacientes com HLX leve traria duas complicações: a primeira em relação à identificação dos casos e a definição de um limiar de decisão quanto à intervenção (qual seria o grau de comprometimento necessário para estabelecer um “ponto de corte”, sendo essa uma doença tão rara?); a segunda complicação seria a diluição da magnitude do efeito, requerendo um maior número de pacientes e um maior tempo de avaliação para atingir diferenças estatisticamente significativas. No nosso entender, o fato de terem sido selecionados pacientes com doença moderada a grave para compor a população dos estudos confirma a eficácia do tratamento no controle dos efeitos principais da HLX. Se a preocupação da CONITEC repousa no risco de uso do burosumabe em pacientes não elegíveis em condições de mundo real, queremos crer que uma doença tão rara como é o caso da HLX será absorvida em centros muito especializados, nos quais o uso deste produto será baseado no adequado julgamento clínico de especialistas com experiência e conhecimento científico na área. No estudo desenvolvido por Carpenter et al (2018) (12) foi incluída uma gama de pacientes com um perfil mais amplo de apresentação da doença, representados por um escore RSS médio de  $1,8 \pm 1,1$  (variando de 0 a 4,5 na amostra, lembrando que esse escore varia de 0 a 10, com maiores valores representando maior severidade do raquitismo). Pacientes com escore  $\leq 1,5$  possuem pouco acometimento radiológico e representavam aproximadamente 40% da amostra. Além dos pontos citados, podemos acrescentar ainda que após a elaboração da revisão sistemática usada para compor o PTC (abril de 2020), foram publicados – majoritariamente em congressos – estudos adicionais que podem colaborar no conjunto da evidência. Os documentos encontram-se anexados à essa contribuição de consulta pública, e a seguir os apresentamos, tecendo algumas considerações:

- Imel et al. Three-Year Safety and Efficacy Results of Burosumab for Children Aged 1 to 4 years with X-linked Hypophosphatemia. Apresentado no ASBMR 2020 Annual Meeting; September 11-15, 2020 (15). Esta apresentação refere-se aos resultados do acompanhamento de três anos dos pacientes envolvidos no estudo de Fase II de Whyte et al (2019) (13). 13 crianças (com 1 a 4 anos de idade no momento da inclusão) foram avaliadas durante 160 semanas (exceto uma do grupo original, que passou a usar o produto comercialmente disponível). As melhorias clínicas (RSS, RGI-C, escore de deformidade em membros inferiores, níveis séricos de fosfato,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  e fosfatase alcalina) mantiveram-se estáveis durante todo o período e não foram observados eventos adversos além daqueles já observados nas primeiras avaliações intermediárias.
- Imel et al. Burosumab Resulted in Greater Clinical Improvements Compared with Higher-dose Conventional Therapy in Children with X-linked Hypophosphatemia (XLH). SUN-356. JESOCI, Volume 4, Abstract Supplement, 2020, A98. Apresentado no ENDO Online 2020 (16). Esta publicação refere-se à uma subanálise do estudo publicado por Imel et al (2019) (7) e mostra que o tratamento com burosumabe mostra-se superior ao tratamento com altas ou baixas doses orais de fosfato oral e vitamina D, mostrando consistência nos resultados.
- Zhukouskaya et al. Real-life clinical study: 1-year of treatment with burosumab of children and adolescents affected with X-linked hypophosphatemia. Endocrine Abstracts (2020) 70 OC2. (17) Conforme anuncia o título deste trabalho, foram avaliados 57 crianças e adolescentes com HLX (36 meninas/21 meninos;  $9.1 \pm 8.9$  anos de idade, incluindo 10

adolescentes &#8805; 13 anos [ $14.5 \pm 1.2$  anos]) em condições de mundo real. Quando comparados aos valores da linha de base, os parâmetros a seguir mostraram as seguintes melhorias: o&#8226Redução significativa da atividade da doença, conforme mostrado pela melhoria da dimensão das placas epifisárias o&#8226Redução significativa nos níveis de fosfatase alcalina (de  $418 \pm 150$  UI para  $299 \pm 146$  UI,  $p = 0,006$ ).o&#8226Melhora na capacidade física expressa como 6MWT-SDS (Teste de Caminhada em 6 Minutos – Ajustado pela Idade) de &#8722; $3,3 \pm 1,3$  para  $-2,8 \pm 1,3$ ,  $p = 0,03$ .o&#8226Redução da perda de fosfato (nível sérico de  $0,73 \pm 0,12$  mmol/L para  $1,19 \pm 0,15$  mmol/L; TmP/eGFR de  $0,62 \pm 0,12$  para  $1,07 \pm 0,17$ ;  $p < 0,01$ ) .o&#8226Melhora dos níveis séricos de 1,25(OH)2D (de  $25 \pm 15$  pg/mL para  $79 \pm 22$  pg/mL; $p < 0,01$ ).o&#8226Os adolescentes apresentaram níveis basais de PTH mais elevados, que se reduziram após o burosumabe (basal  $85 \pm 43$  ng/L; 6 meses  $57 \pm 27$  ng/L; 12 meses  $66 \pm 39$  ng/L;  $p = 0,7$ ). O hiperparatiroidismo secundário em adolescentes foi associado a uma restauração mais lenta do metabolismo do fosfato. População adulta&#8226É mais desafiador elaborar estudos sobre a HLX envolvendo a população adulta do que com a população pediátrica. A população pediátrica, por estar apresentando ainda o desenvolvimento ósseo, oferece indicadores objetivos e cujas alterações podem ser mensuradas com maior facilidade. Já nos adultos, o encerramento da fase de desenvolvimento ósseo e a presença de sinais de acometimento acumulados ao longo do crescimento levam à heterogeneidade das apresentações clínicas e a escassez de parâmetros que podem ser correlacionados à melhoria da reposição do fosfato nos ossos, ainda que os resultados da concentração plasmática desse mineral sejam inequivocamente melhorados com o tratamento. Além desse e outros parâmetros bioquímicos, a melhoria na consolidação das fraturas ósseas e pseudofraturas é um dos melhores indicadores do benefício clínico proporcionado por um tratamento eficaz da HLX em adultos.A efetividade do burosumabe na população adulta é evidenciada pelo ECR de Fase 3 desenvolvido por Insogna et al (2018) (5), que randomizou 134 adultos com HLX sintomática para o uso de burosumabe ou placebo, por 24 semanas. O uso de placebo como comparador é justificável pelo fato de que a reposição oral com fosfato e vitamina D é pouco utilizada na população adulta e está associada a adversidades importantes, tais como a nefrocalcinose. Adicionalmente, vale mencionar que durante as reuniões realizadas entre o FDA e a Ultragenyx para o estabelecimento do desenho do estudo fase III em adultos, houve o consenso de que o uso de placebo seria a melhor alternativa para a realização deste ensaio clínico (21). Neste estudo, os principais achados foram:•&#8226O fosfato sérico normalizou em 94,1% dos pacientes em uso de burosumabe, frente apenas a 7,6% no grupo placebo•&#8226Obtiveram-se melhorias significativas em indicadores de qualidade de vida, tais como o WOMAC (Western Ontario and McMaster Arthritis Index). O WOMAC é um escore amplamente utilizado em artrites, em especial na avaliação de artrite de joelho e de quadril, e que, portanto, é bastante viável para a aplicação na HLX. Os principais resultados da aplicação deste indicador no estudo de Insogna et al foram:o&#8226Or: melhora significativa nesse domínio em relação ao placebo (diferença entre os grupos no decorrer do ensaio -  $8,1$ ; IC95%  $-1,75$  a  $-14,45$ ;  $p = 0,012$ )o&#8226Função física: observou-se melhora nesse domínio em relação ao placebo (diferença entre os grupos no decorrer do ensaio  $-4,9$ ; IC95%  $-9,76$  a  $-0,04$ ;  $p = 0,048$ ). A melhora não foi considerada estatisticamente significativa devido a ajuste para multiplicidade de testeso&#8226Intensidade da dor (caminhando em um lugar plano, subindo ou descendo escadas, a noite deitado na cama, sentando-se ou deitando-se, ficando em pé): houve tendência de melhora nesse domínio em relação ao placebo (diferença

entre os grupos no decorrer do ensaio  $-0,5$ ; IC95%  $-1,05$  a  $+0,05$ ;  $p = 0,092$ )• Houve maior taxa de cicatrização de fraturas, com um odds ratio de 16,8 a favor do burosumabe. Das fraturas detectadas na linha de base, ao final de 24 semanas 43,1% cicatrizaram com o uso de burosumabe e apenas 7,7% no grupo placebo, como apresentado na Figura 5. A segunda publicação a destacar refere-se a Portale et al (2019) (6), que é uma extensão do estudo de Insogna et al (2018) (5), apresentado imediatamente antes deste parágrafo. Este estudo acompanhou os mesmos pacientes por 48 semanas, porém com uma modificação importante: na semana 24, o grupo placebo passou a receber o burosumabe. Obteve-se, assim, uma comparação entre a eficácia do grupo tratado com burosumabe versus o grupo placebo até a 24ª semana, e depois disso foi possível avaliar se o tratamento com burosumabe, agora aplicado ao grupo que antes usava placebo, apresentava os mesmos resultados. Após 48 semanas de tratamento, 63,1% das fraturas foram cicatrizadas. O grupo placebo, ao iniciar o tratamento com burosumabe, passou a ter resultados semelhantes ao grupo anteriormente randomizado para burosumabe (Figura 6). Fundamental salientar a relevância clínica desse desfecho, uma vez que fraturas e pseudofraturas levam a dor, deformidades e limitação funcional, colaborando para a importante carga da doença nessa população (18), além de potenciais aumentos de custos com cirurgias para tratamento de fraturas, com conseqüentemente absenteísmo e correntes licenças médicas ou até aposentadorias prematuras. Além disso, no estudo de extensão, os pacientes que transitaram do tratamento com placebo para o burosumabe tiveram melhora significativa em todos os domínios do WOMAC na comparação da semana 24 (início do burosumabe) e semana 48:• Rigidez: diferença  $-15,82$ ; IC95%  $-21,30$  a  $-10,34$ ;  $p < 0,001$ • Função física: diferença  $-8,18$ ; IC95%  $-11,54$  a  $-4,82$ ;  $p < 0,001$ • Dor: diferença  $-1,18$ ; IC95%  $-1,60$  a  $-0,75$ ;  $p < 0,001$ Por fim, esses pacientes aumentaram em 23 metros (IC95% 12 a 34m;  $p < 0,001$ ) a distância percorrida no TC6M, sendo distâncias de 20 a 30 metros consideradas clinicamente significativas em HLX (14). Considerações sobre a qualidade da evidênciaO ECR elaborado em adultos por Insogna et al (2018) (5) conseguiu incluir 163 pacientes, um número bastante expressivo e grande para uma condição ultrarrara como a HLX. Além disso, conseguiu avaliar desfechos clinicamente relevantes, tais como cicatrização de fraturas e avaliações funcionais. Alguns aspectos merecem consideração:• Seu caráter duplo-cego é bastante importante e nos assegura maior confiança na avaliação de desfechos reportados pelo paciente como itens do WOMAC, além da avaliação radiológica desses pacientes;• Conforme já citado, um limitante é a ausência de melhores métricas para avaliar pacientes adultos com HLX. Em adultos, a apresentação dos pacientes é mais heterogênea e o tempo até obter melhorias em desfechos definitivos é maior (p.ex., incidência de deformidades, abscessos dentários, frequência de fraturas e necessidade de cirurgias, entre outros). O delineamento de um estudo para avaliar esses desfechos demandaria tamanho de amostra e tempo de seguimento muito superiores e de baixa factibilidade. Assim, como em outras condições raras e ultrarraras, decisões acabam tendo que ser realizadas baseadas em desfechos substitutos;• Um ponto que pode ser levantado é a comparação com placebo em vez de tratamento ativo. Na HLX é bastante controverso o tratamento de pacientes adultos com fosfato e vitamina D, implicando em baixa efetividade, baixa aderência e incidência de eventos adversos importantes. Além disso, a evidência para benefício de fosfato e vitamina D nessa população é baseado em estudos exploratórios das décadas de 80 e 90, não randomizados, com um pequeno número de pacientes e baseado

em desfechos laboratoriais e raciocínio fisiopatológico da doença. (19–22) Por fim, como já descrito acima, o desenho do estudo foi consensuado com o U.S. Food and Drug Administration (FDA) anteriormente ao seu início (23). Outros estudos em adultos Em outro ECR elaborado por Insogna et al (2019) (24), com uma população adulta de menores proporções (14 pacientes), foram avaliados diversos parâmetros objetivos de avaliação histológica e histomorfométrica em biópsia óssea, visando analisar o efeito do burosumabe na osteomalácia. Vários resultados mostraram ganhos em 48 semanas de tratamento, representando ganhos na manutenção e formação de ossos, tais como: • Relação volume de osteóide / volume ósseo:  $-54\% \pm 20\%$  (IC95% -69 a -40;  $p < 0,0001$ ) • Espessura de osteóide:  $-32\% \pm 12\%$  (IC95% -40 a -24;  $p < 0,0001$ ) • Relação superfície de osteóide / superfície óssea:  $-26\% \pm 15\%$  (IC95% -36 a -16;  $p = 0,0002$ ) Além deste, desde o período de submissão do dossiê até a data da consulta pública, surgiram publicações que adicionam evidências, as quais são citadas a seguir para colaborar no processo de tomada de decisão da CONITEC: • Amenický et al. Phase 3b open-label study of burosumab in adults with X-linked hypophosphatemia (XLH): Baseline and Week 12 results. Endocrine Abstracts (2020) 70 AEP122 (25) Este foi um estudo europeu de Fase IIIb aberto que monitorou a segurança e eficácia em longo prazo de burosumabe em adultos com HLX de centros que participaram dos estudos CL303 (Insogna (5), Portale (6)) e CL304 (Insogna (24)) Os pacientes foram convidados a permanecer no grupo de tratamento com burosumabe durante 12 meses adicionais. Os resultados podem ser consultados na publicação, mas, em resumo, após esse período adicional de tratamento, os pacientes adultos mantiveram-se com níveis adequados de fosfato e os benefícios clínicos nos escores WOMAC, Brief Pain Inventory, Brief Fatigue Inventory, SF-36 v2 e TC6M obtido nos estudos iniciais. É mister compartilhar com esta D. Comissão que a Ultragenyx está desenvolvendo um programa de monitoramento de pacientes, internamente denominado DMP (Disease Monitoring Program), que engloba pacientes acometidos pela HLX, que estejam ou não fazendo uso do Burosumabe. O programa tem os seguintes objetivos: • Avaliar a segurança em longo prazo do tratamento com Burosumabe em pacientes adultos e pediátricos com HLX, incluindo a saúde renal geral, a presença e/ou progressão da nefrocalcinose e estenose vertebral e os resultados de gravidez; • Avaliar a eficácia em longo prazo do tratamento com Burosumabe nas principais manifestações da HLX, inclusive a saúde do esqueleto, a rigidez, a mobilidade e a função física; • Ilustrar as manifestações e progressões clínicas, radiológicas e bioquímicas da HLX ao longo do tempo em participantes com HLX tratados e não tratados. Detalhes epidemiológicos e caracterização deste programa estão descritos em Carpenter et al 2020 (26), no item “Segurança”. O próximo fechamento de dados está programado para fevereiro de 2021. Segurança Os estudos clínicos, tanto na população pediátrica quanto na população adulta não apresentaram considerações relevantes quanto a segurança do burosumabe. O medicamento parece ser bem tolerado, e não parece haver eventos adversos graves que comprometam a segurança do tratamento, ou que adicionem custos ao sistema. De forma diversa ao observado no tratamento com o burosumabe, o tratamento com fosfato e vitamina D está associado a risco de eventos adversos importantes como hiperparatireoidismo secundário e nefrocalcinose, uma condição progressiva que pode ocasionar insuficiência renal crônica, que sabidamente onera muito o sistema de saúde. Além disso, há descrição de eventos críticos com a reposição de fosfato no raquitismo, como dois casos relatados de calcificação de valvas cardíacas, em um deles levando a desfecho fatal (27,28). Entendemos que

haja a preocupação relacionada a eventos de longo prazo relacionado ao uso do tratamento, uma vez que os documentos apresentados no dossiê se limitavam a um período de acompanhamento de até 64 semanas em crianças e de 48 semanas em adultos. Do momento da submissão até o momento da consulta pública, foram publicados dados relacionados a segurança do burosumabe em um período de tempo maior. Esses estudos reforçam a hipótese de que o burosumabe é seguro, tanto em adultos quanto em crianças, sendo os seguintes dignos de nota: •[Emel et al \(2020\) \(15\)](#): tratamento de 12 crianças (1 a 4 anos) ao longo de 160 semanas (já mencionado anteriormente); •[Zhukouskaya et al \(2020\) \(29\)](#): estudo clínico com dados de mundo real avaliando 57 crianças e adolescentes ao longo de 12 meses (já mencionado anteriormente); •[Perwad et al \(2020\) \(30\)](#): esta publicação refere-se a extensão do estudo iniciado por [Insogna et al \(2018\) \(5\)](#) e prolongado por [Portale et al \(2019\) \(6\)](#). Os autores mantiveram o acompanhamento de 119 pacientes adultos com HLX em uso de burosumabe ao final de 96 semanas. O fósforo sérico médio ( $\pm$  EP) variou de 1,98 ( $\pm$  0,03) mg/dL na linha de base para 2,97 ( $\pm$  0,05) mg/dL na Semana 94 (ponto médio do intervalo de dose). O nível médio ( $\pm$  EP) de PTH variou de 96 ( $\pm$  3,8) pg/mL na linha de base para 79 ( $\pm$  3,3) pg/mL na semana 96. O escore de nefrocalcinose na semana 96 variou em 0 para 101 pacientes, -1 para 9 pacientes e +1 em 10 pacientes (14 pacientes não foram avaliados). Não houve mudanças significativas na mineralização ectópica e não ocorreu a formação de anticorpos neutralizantes contra o burosumabe. A frequência, a gravidade e os tipos de EAs relatados foram consistentes com estudos anteriores com burosumabe. •[Carpenter et al \(2020\) \(26\)](#): os autores deste trabalho apresentam um programa multicêntrico de monitoramento da HLX (XLH-DMP – Disease Monitoring Program), que prevê incluir pelo menos 500 pacientes (sendo 200 crianças) com HLX confirmada para avaliação prospectiva durante 10 anos. Este estudo, que já está em andamento, busca avaliar a HLX tratada e não tratada em um contexto de mundo real. Nesse registro, incluindo 4 centros do Brasil, estão sendo acompanhados atualmente 191 adultos e 176 crianças em uso de burosumabe. As taxas de eventos adversos relacionados ao burosumabe foram de 13% e de 10% respectivamente, não sendo nenhum dos eventos considerados graves. Gostaríamos de esclarecer que este texto contém figuras e tabelas, os quais não puderam ser incluídos de forma adequada no corpo da contribuição, bem como não foi possível anexá-lo via word. Assim, ele poderá ser encontrado no documento na forma de ofício que será protocolado na íntegra, conforme mencionado abaixo. Conforme descrito acima, já fizemos várias tentativas de carregamento das referências abaixo descritas através de arquivo zip neste site de contribuição desta Consulta Pública. Porém, devido a impossibilidade de carregamento, para que haja a devida avaliação por parte desta D. Comissão, iremos enviar as referências bibliográficas através do protocolo deste Ministério da Saúde, pelo envio de e-mail para: [protocologeral@saude.gov.br](mailto:protocologeral@saude.gov.br)

3ª - Sim, Primeiramente, agradecemos o qualificado trabalho realizado na revisão e discussão desse pedido de incorporação, assim como a transparência na apresentação dos julgamentos realizados que embasaram a decisão preliminar. Entendemos que os membros da CONITEC assertivamente salientaram alguns aspectos bastante relevantes relacionada à HLX, entre eles: I. [O](#) alto impacto clínico e psicossocial da HLX, levando a importantes prejuízos da qualidade de vida, consumo de recursos do sistema de saúde com tratamentos corretivos, perda da produtividade e sobrecarga dos familiares e cuidadores; II. [A](#)s necessidades terapêuticas não atendidas na HLX, já que o tratamento atualmente disponível, consistindo na reposição oral de fosfato e

[Clique aqui](#)

vitamina D, apresenta evidências de insuficiência para reverter a espoliação de fosfato dos ossos, especialmente nos pacientes com a HLX em suas formas moderada a grave;III.ⓓ entendimento de que o burosumabe é o primeiro medicamento desenvolvido para inibir o FGF-23 (fator de crescimento de fibroblastos 23), promovendo reabsorção renal de fosfato, produção de vitamina D, absorção intestinal de cálcio e fosfato, e, conseqüentemente, bloqueio ou redução dos danos causados pela HLX;IV.ⓐ fundamental importância do tratamento precoce, uma vez que já no período pediátrico é que os efeitos da HLX no desenvolvimento levam às deformidades ósseas, baixa estatura, compleição física desproporcional e anomalias dentárias, resultando em rigidez, dor crônica e dificuldades de locomoção, requerendo cirurgias corretivas que, além de onerosas, não trazem resultados satisfatórios, além do estigma social sofrido pelos pacientes;V.ⓓo paciente adulto, além das conseqüências da evolução da HLX tratada de forma insatisfatória, observam-se sintomas tais como osteomalácia, maior frequência de fraturas (incluindo por estresse), dor óssea persistente, osteoartrite precoce, abscessos dentários e perda de dentes permanentes, entre outros.Observando o texto da Recomendação do(a) douto(a) parecerista e as intervenções verbais ocorridas durante a 91ª Reunião da CONITEC (07 de outubro de 2020, à tarde), entendemos também que alguns aspectos levantados pela comissão poderão se beneficiar de alguns esclarecimentos e informações complementares referentes a aspectos econômicos e epidemiológicos que foram empregados para a nossa argumentação a favor do burosumabe, conforme segue:I.ⓓ incertezas sobre a epidemiologia da HLX e seus efeitos sobre o modelo de análise de impacto orçamentário;II.ⓓ preocupações em relação à população-alvo para a indicação do burosumabe;A seguir, apresentamos tais considerações e esclarecimentos sobre esses aspectos.I.ⓓ incertezas quanto ao modelo econômico e razão de custo efetividade incremental, podendo ser maior do que a apresentada.Dado o caráter ultrarraro da HLX, há incertezas sobre a sua epidemiologia em todo o mundo e também no Brasil, o que acarreta óbvias dúvidas a respeito no número exato de pacientes que poderão requerer tratamento com o burosumabe. Essa preocupação está expressa no Relatório de Recomendação e também foi expresso na 91ª reunião da Plenária da CONITEC. O que temos a alegar a respeito dessa questão, em primeiro lugar, é que a incerteza relativa ao quantitativo vale tanto para a existência de mais pacientes como para menos pacientes. Por ser ultrarrara como é e a dificuldade que muitos pacientes têm em ter acesso à centros de referência e às ferramentas para o diagnóstico, os casos de HLX poderão não ser identificados na proporção das estimativas de sua prevalência. Sobre a possibilidade de que pacientes que não teriam benefícios clínicos possam vir a reivindicar o tratamento, não acreditamos que isso venha a ocorrer com frequência, e que tampouco justificaria que os pacientes com HLX que seriam clínica e efetivamente beneficiados possam ser impedidos de ter acesso a um tratamento com a eficácia e segurança apresentados pelo burosumabe. De qualquer forma, há vários mecanismos que podem ser utilizados para evitar a utilização inapropriada do medicamento, tais como uso de centros de referência.As suposições que fizemos para estimar a população coberta, no modelo de impacto orçamentário, são razoavelmente conservadoras e até mesmo para a Ultragenyx seria uma surpresa se o número de pacientes ultrapassasse o valor apresentado.Em relação à análise de custo-efetividade, utilizamos um modelo que foi adaptado a outro usado na submissão para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), adaptando os parâmetros de acordo com a realidade brasileira. Apesar da incerteza ser inerente a esse tipo

de modelo, principalmente em doenças raras, consideramos que há várias premissas conservadoras em nossa análise:

- Não contabilizamos parâmetros relacionados à participação do cuidador na assistência ao paciente com HLX, o que poderia favorecer os custos para o burosumabe (supondo-se que o melhor controle da doença reduzirá a necessidade de cuidadores);
- Os escores de utilidade atribuídos foram os mesmos utilizados pelo NICE no contexto do Reino Unido, mas é plausível imaginar que, devido às diferenças entre aquela nação e o Brasil (dimensão geográfica, dispersão da população, acesso a diagnóstico, etc), os valores mensurados na população brasileira podem ser piores para os pacientes com HLX moderada a grave. Nesse cenário, a maior eficácia do burosumabe implicaria em um maior ganho de pontos nos escores de utilidade e um maior QALY em relação a um tratamento ineficaz.
- Os custos com a assistência às complicações associadas à HLX (principalmente as ortopédicas, que pela frequência e uso de fixadores tendem a gerar altos custos) foram calculadas com base em dados que se baseiam pela média de cada código de procedimento. No entanto, os dados do DATASUS não permitem isolar os casos de HLX para uma análise mais aprofundada. Isso pode significar que tais pacientes podem ter um custo direto mais elevado e, também, apresentar complicações pós-alta que não são capturáveis com os recursos do DATASUS disponibilizados para o público. Se as complicações ortopédicas podem ser evitadas com o uso do burosumabe, tais custos poderiam ser abatidos do custo total da doença;
- Também não foram considerados os custos de eventos adversos relacionados ao tratamento com fosfato e vitamina D, como nefrocalcinose e hiperparatireoidismo. Caso a análise de custo-efetividade tivesse sido menos conservadora, certamente os números de RCEI (ou ICER) obtidos seriam menores e mais positivos para o medicamento Burosumabe.

II. Preocupações em relação a incertezas sobre a população-alvo, podendo levar a um impacto orçamentário maior do que o apresentado. Conforme já foi mencionado, as incertezas relativas ao número de pacientes com potencial para acessar o tratamento com burosumabe no Brasil são evidentes, posto que não há registros ou estudos publicados que deem suporte a essa informação. No entanto, assim como pode haver dúvidas sobre um possível quantitativo a maior, também pode ocorrer que o quantitativo se apresente menor do que o estimado. O primeiro aspecto importante de levantar é a prevalência da doença na população. Consideramos em nossa submissão o valor de 4,5 casos por milhão, dentro da amplitude de 1 a 9 casos por milhão apresentada pela site Orphanet (1). Afortunadamente, recentemente um grupo brasileiro liderado por Moreira et al (2020) (2) publicou artigo avaliando a prevalência da HLX no Paraná, no qual a estimativa de prevalência dos autores foi de 5 casos por milhão, valor que ratifica a nossa estimativa. Deve ser considerado que o Estado do Paraná possui um nível de desenvolvimento socioeconômico e recursos em saúde melhor do que a média nacional, fato que permite entender que a estimativa de 4,5 casos de HLX por milhão de habitantes é bastante adequada para a nossa análise de impacto orçamentário. Outro aspecto mencionado no relatório foi o fato de não considerar casos incidentes de HLX na avaliação do impacto orçamentário. Sobre isso, consideramos casos prevalentes, como uma proporção total da população, assim tendendo a aumentar com o crescimento populacional. Ou seja, ao mesmo tempo que não estamos considerando novos casos, não estamos considerando mortalidade dos casos prevalentes. Como alternativa poderia ser considerada a incidência e a mortalidade da doença, contudo entendemos que esses parâmetros aumentariam ainda mais a incerteza do modelo. Por fim, frente aos comentários de que o impacto orçamentário pode ser maior do que

o apresentado, salientamos que entendemos que as estimativas para o impacto orçamentário são conservadoras, uma vez que: • Entendemos que nem todos os pacientes atenderão aos critérios clínicos de inclusão para indicação do medicamento, uma vez que vários pacientes com diagnóstico de HLX não possuirão sintomatologia clínica ou sinais radiológicos da doença, podendo apenas apresentar manifestações laboratoriais que, por conseguinte, só serão identificadas por achados ao acaso; • Ao longo do tratamento, alguns pacientes poderão se manter sob tratamento, mas outros poderão ter o tratamento interrompido por vários motivos (insuficiência de resultados, descontinuação a pedido, adversidades ou falta de aderência, p.ex.); • Por motivos geográficos ou socioeconômicos, uma parcela da população brasileira possui limitações naturais de acesso ao sistema de saúde e, em especial para o caso das doenças raras, isso provavelmente impedirá que o quantitativo calculado com base na prevalência seja atingido de fato; • Cerca de 25% da população possui acesso à saúde suplementar, e em algum momento do tempo, poderão passar a receber essas terapias através do sistema suplementar de saúde. No momento, nossos cálculos incluíram toda a população brasileira como sendo coberta pelo SUS para o tratamento da HLX, independentemente de ter ou não acesso ao sistema suplementar ou ao custeio com recursos próprios. Apesar dos quatro aspectos acima apresentados serem prováveis no contexto real, optamos por realizar as estimativas de forma conservadora, considerando o cenário de maior custo para o sistema. Para que a compreensão do conjunto não se reste prejudicada, texto semelhante será utilizado no item 16 de Contribuição a CP no 56/20– Impacto Orçamentário Também devido as dificuldades de carregamento das referências bibliográficas deste quesito, estas referências serão encaminhadas, em conjunto com as demais referências de evidências clínicas e outras contribuições, para protocolo do Ministério da Saúde, através do e-mail: [protocologeral@saude.gov.br](mailto:protocologeral@saude.gov.br)

4ª - Sim, Primeiramente, agradecemos o qualificado trabalho realizado na revisão e discussão desse pedido de incorporação, assim como a transparência na apresentação dos julgamentos realizados que embasaram a decisão preliminar. Entendemos que os membros da CONITEC assertivamente salientaram alguns aspectos bastante relevantes relacionada à HLX, entre eles: I. Alto impacto clínico e psicossocial da HLX, levando a importantes prejuízos da qualidade de vida, consumo de recursos do sistema de saúde com tratamentos corretivos, perda da produtividade e sobrecarga dos familiares e cuidadores; II. As necessidades terapêuticas não atendidas na HLX, já que o tratamento atualmente disponível, consistindo na reposição oral de fosfato e vitamina D, apresenta evidências de insuficiência para reverter a espoliação de fosfato dos ossos, especialmente nos pacientes com a HLX em suas formas moderada a grave; III. O entendimento de que o burosumabe é o primeiro medicamento desenvolvido para inibir o FGF-23 (fator de crescimento de fibroblastos 23), promovendo reabsorção renal de fosfato, produção de vitamina D, absorção intestinal de cálcio e fosfato, e, conseqüentemente, bloqueio ou redução dos danos causados pela HLX; IV. A fundamental importância do tratamento precoce, uma vez que já no período pediátrico é que os efeitos da HLX no desenvolvimento levam às deformidades ósseas, baixa estatura, compleição física desproporcional e anomalias dentárias, resultando em rigidez, dor crônica e dificuldades de locomoção, requerendo cirurgias corretivas que, além de onerosas, não trazem resultados satisfatórios, além do estigma social sofrido pelos pacientes; V. O paciente adulto, além das conseqüências da evolução da HLX tratada de forma insatisfatória, observam-se sintomas tais como osteomalácia, maior frequência de fraturas (incluindo por estresse), dor

[Clique aqui](#)

óssea persistente, osteoartrite precoce, abscessos dentários e perda de dentes permanentes, entre outros. Observando o texto da Recomendação do(a) douto(a) parecerista e as intervenções verbais ocorridas durante a 91ª Reunião da CONITEC (07 de outubro de 2020, à tarde), entendemos também que alguns aspectos levantados pela comissão poderão se beneficiar de alguns esclarecimentos e informações complementares referentes a aspectos econômicos e epidemiológicos que foram empregados para a nossa argumentação a favor do burosumabe, conforme segue:

- I. Incertezas sobre a epidemiologia da HLX e seus efeitos sobre o modelo de análise de impacto orçamentário;
- II. Preocupações em relação à população-alvo para a indicação do burosumabe;

A seguir, apresentamos tais considerações e esclarecimentos sobre esses aspectos.

I. Incertezas quanto ao modelo econômico e razão de custo efetividade incremental, podendo ser maior do que a apresentada. Dado o caráter ultrarraro da HLX, há incertezas sobre a sua epidemiologia em todo o mundo e também no Brasil, o que acarreta óbvias dúvidas a respeito no número exato de pacientes que poderão requerer tratamento com o burosumabe. Essa preocupação está expressa no Relatório de Recomendação e também foi expresso na 91ª reunião da Plenária da CONITEC. O que temos a alegar a respeito dessa questão, em primeiro lugar, é que a incerteza relativa ao quantitativo vale tanto para a existência de mais pacientes como para menos pacientes. Por ser ultrarrara como é e a dificuldade que muitos pacientes têm em ter acesso à centros de referência e às ferramentas para o diagnóstico, os casos de HLX poderão não ser identificados na proporção das estimativas de sua prevalência. Sobre a possibilidade de que pacientes que não teriam benefícios clínicos possam vir a reivindicar o tratamento, não acreditamos que isso venha a ocorrer com frequência, e que tampouco justificaria que os pacientes com HLX que seriam clínica e efetivamente beneficiados possam ser impedidos de ter acesso a um tratamento com a eficácia e segurança apresentados pelo burosumabe. De qualquer forma, há vários mecanismos que podem ser utilizados para evitar a utilização inapropriada do medicamento, tais como uso de centros de referência. As suposições que fizemos para estimar a população coberta, no modelo de impacto orçamentário, são razoavelmente conservadoras e até mesmo para a Ultragenyx seria uma surpresa se o número de pacientes ultrapassasse o valor apresentado. Em relação à análise de custo-efetividade, utilizamos um modelo que foi adaptado a outro usado na submissão para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), adaptando os parâmetros de acordo com a realidade brasileira. Apesar da incerteza ser inerente a esse tipo de modelo, principalmente em doenças raras, consideramos que há várias premissas conservadoras em nossa análise:

- Não contabilizamos parâmetros relacionados à participação do cuidador na assistência ao paciente com HLX, o que poderia favorecer os custos para o burosumabe (supondo-se que o melhor controle da doença reduzirá a necessidade de cuidadores);
- Os escores de utilidade atribuídos foram os mesmos utilizados pelo NICE no contexto do Reino Unido, mas é plausível imaginar que, devido às diferenças entre aquela nação e o Brasil (dimensão geográfica, dispersão da população, acesso a diagnóstico, etc), os valores mensurados na população brasileira podem ser piores para os pacientes com HLX moderada a grave. Nesse cenário, a maior eficácia do burosumabe implicaria em um maior ganho de pontos nos escores de utilidade e um maior QALY em relação a um tratamento ineficaz.
- Os custos com a assistência às complicações associadas à HLX (principalmente as ortopédicas, que pela frequência e uso de fixadores tendem a gerar altos custos) foram calculadas com base em dados que se baseiam pela média de cada código de procedimento.

No entanto, os dados do DATASUS não permitem isolar os casos de HLX para uma análise mais aprofundada. Isso pode significar que tais pacientes podem ter um custo direto mais elevado e, também, apresentar complicações pós-alta que não são capturáveis com os recursos do DATASUS disponibilizados para o público. Se as complicações ortopédicas podem ser evitadas com o uso do burosumabe, tais custos poderiam ser abatidos do custo total da doença; • Também não foram considerados os custos de eventos adversos relacionados ao tratamento com fosfato e vitamina D, como nefrocalcinose e hiperparatireoidismo. Caso a análise de custo-efetividade tivesse sido menos conservadora, certamente os números de RCEI (ou ICER) obtidos seriam menores e mais positivos para o medicamento Burosumabe. II. Preocupações em relação a incertezas sobre a população-alvo, podendo levar a um impacto orçamentário maior do que o apresentado. Conforme já foi mencionado, as incertezas relativas ao número de pacientes com potencial para acessar o tratamento com burosumabe no Brasil são evidentes, posto que não há registros ou estudos publicados que deem suporte a essa informação. No entanto, assim como pode haver dúvidas sobre um possível quantitativo a maior, também pode ocorrer que o quantitativo se apresente menor do que o estimado. O primeiro aspecto importante de levantar é a prevalência da doença na população. Consideramos em nossa submissão o valor de 4,5 casos por milhão, dentro da amplitude de 1 a 9 casos por milhão apresentada pela site Orphanet (1). Afortunadamente, recentemente um grupo brasileiro liderado por Moreira et al (2020) (2) publicou artigo avaliando a prevalência da HLX no Paraná, no qual a estimativa de prevalência dos autores foi de 5 casos por milhão, valor que ratifica a nossa estimativa. Deve ser considerado que o Estado do Paraná possui um nível de desenvolvimento socioeconômico e recursos em saúde melhor do que a média nacional, fato que permite entender que a estimativa de 4,5 casos de HLX por milhão de habitantes é bastante adequada para a nossa análise de impacto orçamentário. Outro aspecto mencionado no relatório foi o fato de não considerar casos incidentes de HLX na avaliação do impacto orçamentário. Sobre isso, consideramos casos prevalentes, como uma proporção total da população, assim tendendo a aumentar com o crescimento populacional. Ou seja, ao mesmo tempo que não estamos considerando novos casos, não estamos considerando mortalidade dos casos prevalentes. Como alternativa poderia ser considerada a incidência e a mortalidade da doença, contudo entendemos que esses parâmetros aumentariam ainda mais a incerteza do modelo. Por fim, frente aos comentários de que o impacto orçamentário pode ser maior do que o apresentado, salientamos que entendemos que as estimativas para o impacto orçamentário são conservadoras, uma vez que: • Entendemos que nem todos os pacientes atenderão aos critérios clínicos de inclusão para indicação do medicamento, uma vez que vários pacientes com diagnóstico de HLX não possuirão sintomatologia clínica ou sinais radiológicos da doença, podendo apenas apresentar manifestações laboratoriais que, por conseguinte, só serão identificadas por achados ao acaso; • Ao longo do tratamento, alguns pacientes poderão se manter sob tratamento, mas outros poderão ter o tratamento interrompido por vários motivos (insuficiência de resultados, descontinuação a pedido, adversidades ou falta de aderência, p.ex.); • Por motivos geográficos ou socioeconômicos, uma parcela da população brasileira possui limitações naturais de acesso ao sistema de saúde e, em especial para o caso das doenças raras, isso provavelmente impedirá que o quantitativo calculado com base na prevalência seja atingido de fato; • Cerca de 25% da população possui acesso à saúde suplementar, e em algum momento do tempo, poderão passar a receber

essas terapias através do sistema suplementar de saúde. No momento, nossos cálculos incluíram toda a população brasileira como sendo coberta pelo SUS para o tratamento da HLX, independentemente de ter ou não acesso ao sistema suplementar ou ao custeio com recursos próprios. Apesar dos quatro aspectos acima apresentados serem prováveis no contexto real, optamos por realizar as estimativas de forma conservadora, considerando o cenário de maior custo para o sistema. Para que a compreensão do conjunto não se reste prejudicada, texto semelhante foi utilizado no item 13 de Contribuição a CP no 56/20 – Avaliação Econômica. Também devido as dificuldades de carregamento das referências bibliográficas deste quesito, estas referências serão encaminhadas, em conjunto com as demais referências de evidências clínicas e outras contribuições, para protocolo do Ministério da Saúde, através do e-mail: [protocolo@saude.gov.br](mailto:protocolo@saude.gov.br)

5ª - Sim, Primeiramente, agradecemos o qualificado trabalho realizado na revisão e discussão desse pedido de incorporação, assim como a transparência na apresentação dos julgamentos realizados que embasaram a decisão preliminar. I. O entendimento de que o burosumabe é o primeiro medicamento desenvolvido para inibir o FGF-23 (fator de crescimento de fibroblastos 23), promovendo reabsorção renal de fosfato, produção de vitamina D, absorção intestinal de cálcio e fosfato, e, conseqüentemente, bloqueio ou redução dos danos causados pela HLX; II. A fundamental importância do tratamento precoce, uma vez que já no período pediátrico é que os efeitos da HLX no desenvolvimento levam às deformidades ósseas, baixa estatura, compleição física desproporcional e anomalias dentárias, resultando em rigidez, dor crônica e dificuldades de locomoção, requerendo cirurgias corretivas que, além de onerosas, não trazem resultados satisfatórios, além do estigma social sofrido pelos pacientes; Observando o texto da Recomendação da douta parecerista e as intervenções verbais ocorridas durante a 91ª Reunião da CONITEC (07 de outubro de 2020, à tarde), entendemos também que alguns aspectos levantados pela comissão poderão se beneficiar de alguns esclarecimentos e informações complementares que traremos neste documento, incluindo os seguintes assuntos: I. Considerações sobre a não incorporação do burosumabe para população adulta pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e pelo Scottish Medicines Consortium (SMC). II. Informações sobre a tecnologia; III. Considerações em relação ao preço unitário do produto. A seguir, apresentamos tais considerações e esclarecimentos sobre esses aspectos. I. Considerações sobre a não incorporação do medicamento para população adulta pelo NICE e pelo SMC. O NICE (National Institute for Health and Care Excellence – Reino Unido) e o SMC (Scottish Medicines Consortium – Escócia) incorporaram o burosumabe para população pediátrica e adolescentes em fase de crescimento, conforme faixa etária indicada e aprovada em bula, no momento da avaliação desta tecnologia (1,2). Assim, até o momento da avaliação dessas agências, a European Medicines Agency (EMA) havia aprovado o medicamento apenas para crianças e adolescentes em crescimento. As autoridades regulatórias europeias emitiram parecer positivo para a inclusão da população adulta e de adolescentes maiores em 23 de julho de 2020 (data posterior a submissão da demanda junto à CONITEC, o que ocorreu em 23 de junho de 2020). A aprovação do EMA para a ampliação de uso de burosumabe nestes pacientes ocorreu recentemente, neste último mês de outubro de 2020, . Assim, portanto ainda não houve tempo hábil para nova submissão e reavaliação desta ampliação de faixas etárias pelo NICE e o SMC. Desta forma, as incorporações de burosumabe para população pediátrica e adolescentes junto ao NICE e ao SMC não foram devidas às decisões destas Agências de Incorporação de

[Clique aqui](#)

Tecnologia, mas sim decorrentes exclusivamente da aprovação regulatória do Burosumabe na União Europeia à época, que englobava apenas pacientes nestas faixas etárias.No Canadá, assim como no Brasil e nos Estados Unidos, a aprovação regulatória inclui o uso pediátrico e adulto. Em maio de 2020, a CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) aprovou a cobertura do sistema de saúde para a utilização do burosumabe na população pediátrica (3), estabelecendo o uso em adultos com algumas condicionantes. II. Considerações sobre a descrição da tecnologia Nas páginas 15 e 16 do Relatório de Recomendação, no item sobre a descrição da tecnologia, os dados apresentados divergem daqueles presentes em bula, aprovados pela ANVISA. Retificando, a dose preconizada inicial é de 0,8mg/kg, e a frase “O tratamento pode começar em crianças com idade de um ano e pode continuar até que os ossos parem de crescer” não corresponde à bula do produto, que não prevê interrupção do tratamento quando se completa o desenvolvimento ósseo. Estamos anexando a bula do produto.III. Considerações em relação ao preço unitário do tratamento. Manifestamos aqui nosso interesse de que o medicamento possa ser oferecido aos pacientes com HLX, de forma que seja possível atender princípios de equidade e se possa assistir àqueles que mais podem se beneficiar do tratamento, sem comprometer a sustentabilidade do SUS.A Ultragenyx se posiciona de forma flexível e solidária a este propósito e está avaliando alternativas que visem a atender os interesses do sistema de saúde e dos pacientes por eles atendidos.Desta forma, estamos trabalhando no preparo de nova proposta comercial que será encaminhada a esta CONITEC e ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITIS tão logo esteja finalizada, o que deverá ser concretizado entre os meses de janeiro e fevereiro de 2021.Entendemos que esta nova proposta terá impacto sobre o Impacto Orçamentário e os Estudos Farmacoeconômicos, sendo bastante relevantes para a decisão de Recomendação Final desta D. Comissão.Adicionalmente, devido ao grande número de novas referências bibliográficas que estão sendo apresentadas nesta Contribuição à CP no 56/2020, conforme já informado anteriormente, não está sendo possível carregar os arquivos de referências bibliográficas, mesmo com uso de zip. Assim, para facilitar o acesso a esta D.Comissão a todo o arrazoado e as respectivas referências, iremos também apresentar este mesmo material na forma de ofício, com texto contínuo e contendo todas as referências bibliográficas, a ser protocolado eletronicamente através do e-mail: [Protocolo@saude.gov.br](mailto:Protocolo@saude.gov.br)Desta forma, e crentes de que nossas considerações e propostas serão bem recebidas por esta D. Comissão, colocamo-nos à disposição de V.Sas. para dirimir qualquer dúvida que surja na avaliação de nosso pleito.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
30/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Sendo o Burosumab o primeiro e único medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento da causa do Raquitismo Hipofosfatêmico ligado ao X, discordo completamente com a CONITEC .O medicamento precisa sim ser incorporado no SUS para o tratamento dos pacientes. O tratamento convencional NAO trata a causa da doença nem evita as complicações . Numa doença rara como o Raquitismo Hipofosfatêmico ligado ao X existe a necessidade de incorporar esta nova terapia que melhora a qualidade de vida dos pacientes e evita complicações da doença.</p> <p>2ª - Sim,O Burosumab é o primeiro medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento da causa do Raquitismo Hipofosfatêmico ligado ao X, tanto para adultos quanto para crianças com mais de um ano de idade.O tratamento com Burosumab melhora o raquitismo, aumenta os níveis séricos de fósforo, diminuiu a atividade da fosfatase alcalina e aumenta taxa de crescimento. Evita complicações fatais inerentes a doença. Melhora a qualidade de vida do paciente. O tratamento convencional realizado com a reposição de fósforo elementar e calcitriol pode levar a&amp;#8232; efeitos colaterais , como dor abdominal e diarreia osmótica. As principais complicações relacionadas ao tratamento convencional incluem o hiperparatireoidismo secundário, hiperparatireoidismo terciário e a nefrocalcinose e na maioria das vezes não corrige as alterações ósseas da doença nem as alterações do crescimento. Nao melhora a estatura nem melhora a qualidade de vida do paciente.</p> <p>3ª - Sim,Quando o medicamento for incorporado no SUS além de melhorar e tratar a vida dos pacientes com a doença, os gastos que o governo tem com todos os processos judiciais para a obtenção do medicamento vão acabar, pelo fato que sendo o único medicamento disponível , caso não seja incorporado ao SUS, vai continuar sendo prescrito pelos medicos elevando o nível orçamentário em custas dos processos da justiça contra o governo para a obtenção do medicamento.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim,Gostaria deixar minha contribuição como medica de uma paciente tratada com o BUROSUMAB. Minha paciente teve diagnostico antes dos 2 anos de idade (Diagnóstico precoce) e foi a primeira na America Latina a solicitar o uso do medicamento , porém o pedido demorou tanto que ela chegou a ter complicações da doença e teve necessidade inclusive de realizar cirurgia quando estava sendo tratada com o tratamento convencional.Desde o diagnóstico até o inicio do tratamento com Burosumab a criança tinha feito reposição com fósforo e cálcio via oral e durante todos esses anos NUNCA atingiu os níveis da normalidade para proporcionar uma boa regulação metabólica.Após inicio com Burosumab a criança atingiu os níveis NORMAIS de Fósforo no primeiro mês do tratamento , conseguindo regulação dos níveis.Na parte clínica melhoraram as dores nas pernas e a disposição para fazer atividades . Atualmente consegue subir e descer escadas sem dificuldade , melhorou amplitude na movimentação das pernas , teve ganho na mobilidade articular, antigamente com limitações e rigidez , hoje com flexibilidade. Melhorou ao 100% sua qualidade de vida.Outro parâmetro que apresentou melhora foi o crescimento. Em Fevereiro 2020 ainda sem tratamento a altura da criança foi de 97.5 cm. Em Abril de 2020 após tratamento altura é de 102,5 cm.Na parte radiográfica teve melhora do varismo de membros inferiores demonstrado nas radiografias comparativas notou-se correção do varismo , melhora na rarefação óssea e melhora do alargamento meta-epifisário de tíbia</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>proximal e fêmur distal com melhora no afilamento de cortical. Até o momento desde o início do tratamento não teve nenhum efeito adverso e conta com toda uma equipe que monitora cada aplicação seguindo as orientações. A luta da família da criança até conseguir o tratamento foi árdua. Mas valeu a pena, e até o momento a criança está tendo uma vida quase que normal tendo o tratamento adequado para sua doença. Este relato deveria ser igual para todos os casos com este tipo de doença rara no Brasil. A incorporação ao SUS pode ajudar a outros pacientes a ter uma oportunidade de tratamento.</p>	
30/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. tenho pacientes com Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X em todas as faixas etárias, e dessa forma sei na prática o "resultado" do tratamento com reposição de fósforo e cálcio: adultos com baixa estatura, com várias cirurgias para correção das deformidades em membros inferiores e mesmo assim parcialmente corrigidas, além de incontáveis tratamentos de abscessos dentários. Quando pacientes de baixa renda: limitados a uma cadeira de rodas, com várias perdas dentárias, dores osteoarticulares, ou seja uma péssima qualidade de vida!</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>
30/11/2020	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo. cada vez mais descobressem doenças raras com respectivos diagnósticos, que trazem melhor qualidade de vida aos pacientes. além de o medicamento possuir eficácia, o papel da equipe multidisciplinar e as políticas de saúde pública são indispensáveis para estes pacientes.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, esta bem clara as políticas de saúde pública do Ministério de saúde, com relação aos pacientes de doenças raras.</p>	
30/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, todos os indivíduos têm direito à saúde, e quando uma doença rara é diagnosticada, e existe um tratamento para a mesma o paciente precisa ter acesso ao tratamento.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
30/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Como profissional da saúde, eu discordo da recomendação não favorável de incorporação do burosumabe para o tratamento de HLX. O medicamento se mostrou eficaz e seguro para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos, sendo que o mesmo encontra-se aprovado em diversas agências regulatórias, entre elas a ANVISA. Além disso, é a única terapia específica disponível para o tratamento dessa condição. Terapias alternativas demonstram eficácia limitada no manejo da doença e ainda podem trazer uma série de eventos adversos.</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
30/11/2020	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo. Parecer técnico-científico em anexo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
30/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Necessário maior conscientização sobre a Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, aprimorar o conhecimento sobre a enfermidade, e com isto a realização de um diagnóstico precoce. Um conjunto de ações - incluindo política de saúde pública voltada para doenças raras e um tratamento de maneira correta - certamente muitos pacientes serão beneficiados, através da incorporação do Burosumabe pelo Ministério da Saúde.</p> <p>2ª - Sim, A segurança e a eficácia do Crysvida foram estudadas em quatro ensaios clínicos. No ensaio controlado por placebo, 94 por cento dos adultos que receberam o Crysvida uma vez por mês, atingiram níveis normais de fósforo, em comparação com 8 por cento dos que só receberam placebo. Em crianças, 94 a 100 por cento dos pacientes tratados com o Crysvida a cada duas semanas, atingiram níveis normais de fósforo. Em crianças e adultos, os achados radiográficos associados ao Raquitismo hipofosfatêmico melhoraram com o tratamento com o Crysvida. A comparação dos resultados com históricos do grupo, também forneceu apoio para a comprovação da eficácia do Crysvida.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, O diagnóstico precoce aliado ao tratamento multidisciplinar pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes e familiares, e isso pode mudar vidas. Devido à ampla variedade de sinais e sintomas, a Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, pode ser confundido com outras doenças ósseas. Quando houver suspeita, e com histórico do paciente, necessário buscar um especialista para o diagnóstico. A condição exige uma abordagem com médicos especializados – pediatras, endocrinologistas, ortopedistas, nefrologistas e geneticistas -, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, educadores físicos e dentistas. A equipe multidisciplinar é essencial para a saúde e a qualidade de vida destes pacientes e de suas famílias .</p>	
30/11/2020	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O conhecimento da doença rara é fundamental para que se busque o diagnóstico de maneira correta. Atualizações científicas, orientações da prática clínica, quais os recursos de cuidados de saúde para a determinada patologia, atividades de investigação e políticas de saúde pública em doenças raras, no intuito de cuidar cada vez melhor do paciente. Portanto, o papel do nefrologista mudou progressivamente de mero espectador a participante ativo, parte de uma equipe multidisciplinar, no diagnóstico e tratamento de doenças raras. Na Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, temos alguns fatores a serem observados como: histórico familiar, sinais e sintomas, exames bioquímicos (como a dosagem sérica e urinária de fósforo) e exames genéticos, que podem ser utilizados como prova de apoio.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Considerando a Portaria nº 199/GM/MS, de 30 de janeiro de 2014, que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
30/11/2020	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo. As doenças raras são crônicas e, em geral, associadas a elevadas morbimortalidades, uma vez que possuem uma evolução progressiva, degenerativa e incapacitante. Além disso, possuem um diagnóstico difícil e normalmente demorado; isso se deve a diversos fatores que vão desde a limitação dos métodos diagnósticos, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, escassez de serviços e profissionais especializados, bem como seu treinamento. Quando existe a possibilidade de um diagnóstico e tratamento para a referida doença, o paciente pode se beneficiar, como cidadão e parte integrante de uma comunidade. Pesquisas são realizadas para que os pacientes tenham como melhorar sua qualidade de vida em todos os sentidos. Artigos científicos e órgãos regulatórios recomendam o uso do Burosumabe. Em 2014, foi elaborada a Portaria 199, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, através da qual foi possível reconhecer as doenças raras, elaborar sistematicamente Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específicos, ampliar serviços de saúde especializados, bem como organizar a atenção aos pacientes. Os objetivos dessa portaria incluem garantir os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) às pessoas com doenças raras (universalidade, integralidade e equidade), melhorar o acesso aos serviços de saúde, melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbimortalidade.</p> <p>2ª - Sim,</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (HLX) é uma condição rara, cronicamente debilitante e deformante. É uma doença genética dominante ligada ao cromossomo X causada por mutações no gene regulador do fosfato (PHEX), gerando erros na detecção de fosfato e aumento dos níveis de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23). Estima-se que a prevalência dessa condição seja de 1 a cada 20.000 habitantes. O diagnóstico é baseado na avaliação conjunta de fatores clínicos, radiológicos e bioquímicos e tem como principais sintomas o raquitismo, as deformidades nos membros inferiores, a dor, a baixa mineralização dos dentes, a baixa estatura em crianças, bem como hiperparatireoidismo, osteomalácia, entesopatias, osteoartrite e pseudo-fraturas em adultos.</p>	