

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas - Conitec

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
01/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
02/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
02/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
03/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Tenho 33 anos de graduação em medicina e 31 anos trabalhando como reumatologista., Em 2001 tive minha primeira experiencia em tratar e acompanhar uma mulher com quadro de PORFIRIA HEPATICA AGUDA (PHA). Na ocasião ela tinha 63 anos e após uma colecistectomia evoluiu com vômitos, dor abdominal e desidratação severa. A investigação inicial apontava para um problema pós-operatório, mas após 3 dias evoluiu com síndrome de Guillan Barré. Revendo a história clínica com os familiares, recebi a informação de que a mesma quando jovem havia recebido o diagnóstico de PHA. Saiu do quadro de crise de porfiria com suplementação de concentrado de glicose IV e recuperou-se aos poucos da polineurorradiculopatia. Desde então não apresentou novas crises e vem seguindo regularmente todas as recomendações médicas., Meses depois eu tive notícias que que uma de suas netas estava internada em um CTI local com quadro de Guillan-Barré que era secundária a PHA. Após alta, avaliei esta paciente e percebi que existe um grupo familiar de portadores de PHA em Volta Redonda, alguns carregando um sofrimento arrastado até o diagnóstico., No ano de 2020 soube da paciente Danielle Guimarães Ferreira, prima da paciente descrito acima. Caso triste e com múltiplas internações e algumas sequelas da Síndrome de Guillan Barré, hospitalizada já havia quase um ano e refratária aos tratamentos com hemina. Após analisar todo seu histórico clínico e genético, prescrevi em 15/09/2020 o tratamento com GIVLAARI, objetivando o controle da doença, melhora na qualidade de vida, alta hospitalar e redução acentuada do uso de hemina. Infelizmente a medicação não foi liberada a tempo e a paciente faleceu no início do mês de janeiro/2021.</p> <p>2ª - Segundo o artigo publicado no NEJM - Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria (N Engl J Med 2020;382:2289-301. DOI: 10.1056/NEJMoa1913147), a givisinara é a única medicação atual que pode interferir na evolução da doença, reduzindo o dano cumulativo causado pelas crises recorrentes de porfiria hepatica aguda. Será utilizada concomitante a todas as orientações não-farmacologicas conhecidas até o momento.</p> <p>3ª - com certeza a redução de internações devido as crises de PHA, os gastos com exames complementares para diagnóstico para as vária manifestações da PHA e não indicação para cirurgias desnecessárias para pesquisa de dor secundaria ao diagnóstico de abdome agudo, irão impactar economicamente/ bem como o fardo do paciente e a possibilidade de ressocialização e oportunidade de trabalho para os pacientes.</p> <p>4ª - não</p> <p>5ª - segue uma apresentação realizada por mim e um caso de uma paciente com PHA com varias internações que evoluiu pra o óbito após quase 1 ano hospitalizada</p>
03/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Acredito que a questão financeira da medicação pode ser negociada com o fabricante</p> <p>2ª - Os estofos demonstram uma droga com ótima eficácia</p> <p>3ª - Dividir o custo da medicação com a empresa é assim atender os pacientes</p> <p>4ª - Acredito que será uma economia aos cofres públicos, pois a doença em si gera mais gastos com internações e intercorrencias, deixa o paciente depende e improdutivo afetando seus familiares de forma direta com impacto na cadeia produtiva e econômica</p> <p>5ª - Acredito que será um avanço para a saúde dos nossos pacientes</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
03/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. É uma medicação com impacto positivo na qualidade do paciente e redução a possibilidade de surtos potencialmente fatais, considerando que na maioria dos casos são pacientes novas em idade produtiva.</p> <p>2ª - "As Porfirias Hepáticas Agudas (PHA) são um grupo de doenças genéticas raras que resultam da deficiência de enzimas específicas que participam da biossíntese do Heme. O acúmulo de precursores enzimáticos, como o ácido gama-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG) é tóxico para o sistema nervoso podendo gerar sequelas graves e incapacitantes, com importante impacto negativo na qualidade de vida, caso o paciente não receba o diagnóstico, tratamento e acompanhamento adequados. (1), A PHA geralmente se manifesta em crises, de intensidade variável, com duração de dias a semanas seguida de intervalos de remissão entre as crises.(2,3,4) Os sintomas agudos podem variar desde dores abdominais moderadas até insuficiência respiratória aguda com disautonomia e necessidade de internação em unidade de terapia intensiva. Há relatos de evolução para óbito em pacientes com crise única devido ao não reconhecimento diagnóstico e consequente tratamento inadequado. , Já é de conhecimento científico que, mesmo nos casos leves, a ocorrência repetida de crises podem levar a sintomas crônicos como neuropatia periférica, ansiedade, insônia, depressão, crise convulsiva reduzindo a qualidade de vida e produtividade laborativa de alguns pacientes. , Existem medicamentos e suportes que podem ser utilizados na fase aguda para reduzir a gravidade e levar a remissão das crises como o uso de Hematina venosa e soro glicosado. No entanto, tais medidas não previnem a ocorrência de novas agudizações.(2) , Não é possível prever qual paciente irá evoluir de forma grave e/ou com sequelas crônicas assim como a frequência das crises e o intervalo entre elas fazendo com que o tratamento preventivo das agudizações seja necessário em alguns casos. , O estudo de fase III com Givosiran (ENVISION) publicado em 2020 no The New England Journal of Medicine pela demonstrou a redução do número de ataques e de manifestações crônicas nos pacientes em uso da medicação quando comparado ao placebo.(3) Trata-se de molécula de RNA de interferência (RNAi) dupla fita sintético que se liga a sítio específico de produção da enzima aminolevulinato sintase I (ALAS1) no RNA mensageiro nos hepatócitos. Como resultado, há redução dos níveis elevados dessa enzima no fígado e consequentemente de seus metabólitos neurotóxicos circulantes (ALA e PBG). O RNAi circula acoplado a um ligante contendo 3 resíduos de N-acetilgalactosamina (GalNAc) que possui alta afinidade por receptores de asialoglicoproteína presente, quase que exclusivamente nos hepatócitos, fazendo com que a medicação seja direcionada para o fígado . Após a ligação nesses receptores o RNAi é internalizado e clivado, a dupla fita é então separada e direcionada para o sítio ALAS1 silenciando o RNAm. Com isso há redução dos níveis de ALAS1 e consequentemente dos metabólitos tóxicos ALA e PBG.(1), O Givosiran (Givlaari TM) é administrado via subcutânea mensal. Está indicado para pacientes adultos com PHA e atua diminuindo o acúmulo de metabólitos neurotóxicos reduzindo o número de ataques agudos.(1,4), Tendo em vista o risco de piora na qualidade de vida, possibilidade de evolução grave dos ataques e impacto no sistema de saúde (gastos relativos a internação em terapia intensiva e o uso recorrente de Hematina) e, considerando os resultados positivos do estudo ENVISION, faz-se necessário avaliar o a utilização desta medicação como prevenção de crises e ocorrência de sintomas crônicos em casos determinados., , REFERÊNCIAS: , , 1. Zhao L, Wang X, Zhang X, Liu X, Ma N, Zhang Y, et al. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. Intractable Rare Dis Res. 2020;9(4):205–16. , 2. Scott LJ. Givosiran: First Approval. Drugs [Internet]. 2020;80(3):335–9. Available from: https://doi.org/10.1007/s40265-020-01269-0, 3. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020;382(24)"</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
04/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. é uma doença potencialmente fatal e se faz necessário a disponibilidade do remédio no serviço publico de saúde.</p> <p>2ª - "PHA é uma doença potencialmente fatal. Já é de conhecimento científico que, mesmo nos casos leves, a ocorrência repetida de crises podem levar a sintomas crônicos como neuropatia periférica, ansiedade, insônia, depressão, crise convulsiva reduzindo a qualidade de vida e produtividade laborativa de alguns pacientes. , Existem medicamentos e suportes que podem ser utilizados na fase aguda para reduzir a gravidade e levar a remissão das crises como o uso de Hematina venosa e soro glicosado. No entanto, tais medidas não previnem a ocorrência de novas agudizações.(2) , Não é possível prever qual paciente irá evoluir de forma grave e/ou com sequelas crônicas assim como a frequência das crises e o intervalo entre elas fazendo com que o tratamento preventivo das agudizações seja necessário em alguns casos. , O estudo de fase III com Givosiran (ENVISION) publicado em 2020 no The New England Journal of Medicine pela demonstrou a redução do número de ataques e de manifestações crônicas nos pacientes em uso da medicação quando comparado ao placebo.(3), O Givosiran (Givilaari TM) é administrado via subcutânea mensal. Está indicado para pacientes adultos com PHA e atua diminuindo o acúmulo de metabólitos neurotóxicos reduzindo o número de ataques agudos.(1,4)., Pelas evidências científicas apresentadas tanto para eficácia quanto para segurança do mecanismo de ação do RNAi, faz-se necessário avaliação para incorporação de Givlaari no SUS., , REFERÊNCIAS:, , 1. Zhao L, Wang X, Zhang X, Liu X, Ma N, Zhang Y, et al. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. Intractable Rare Dis Res. 2020;9(4):205–16. , 2. Scott LJ. Givosiran: First Approval. Drugs [Internet]. 2020;80(3):335–9. Available from: https://doi.org/10.1007/s40265-020-01269-0, 3. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020;382(24):2289–301. , 4. Sardh E, Harper P, Balwani M, Stein P, Rees D, Bissell DM, et al. Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2019;380(6):549–58. , , "</p> <p>3ª - Em se tratar de uma doença rara, o entendimento farmacoeconomica perante o que é custo benefício para Conitec, deve-se reavaliar. Não estamos diante de uma doença prevalente e a longo prazo isso traz custos muito elevados pois as/os pacientes são novos.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
05/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Não Concordo e Não Discordo. Entendo a limitação financeira principalmente no momento atual, mas devem ser repensadas as poucas disponibilidades terapêuticas tão eficazes para esse tipo de quadro clínico e a gravidade envolvida</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
08/05/2021	Paciente	<p>1ª - Concordo. Ideia excelente e acotento</p> <p>2ª - Tenho tifo crises recorrentes principalmente ativadas por uso de medicamentos.</p> <p>3ª - Sinto bastante dificuldades de tratamento medico adequado pelo sus.</p> <p>4ª - Sem recursos acho bem dificil acessos</p> <p>5ª - N</p>
10/05/2021	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>
10/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo. Acho que a convite deveria sim colabora e rever sua posição em relação aos pacientes desta doença rara.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
10/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo. A favor da incorporação da medicação.</p> <p>2ª - Não.</p> <p>3ª - Não.</p> <p>4ª - Não.</p> <p>5ª - Não.</p>
11/05/2021	Paciente	<p>1ª - Discordo. Os pacientes sofrem muito com crises recorrentes e custo da medicação sendo auto equilibra com prevenção das crises e sequelas neurológicas que demandam alto custo de tratamento e invalidez ao sistema previdenciário</p> <p>2ª - Sim, Importante que se comprovou cientificamente a prevenção de crises porfirica e minimiza sofrimento e sequelas</p> <p>3ª - Alto custo prevenir crises e sequelas que demandam muito mais gastos a sistema de saúde e previdenciário pelas aposentadorias</p> <p>4ª - Refazerem custo da medicação e do tratamento com crises recorrentes e sequelas</p> <p>5ª - Pensar nos pacientes como ser humano e não como dado estatístico e financeiro</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
12/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
12/05/2021	Paciente	1ª - Discordo 2ª - caso na familia 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
12/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Discordo. Trata-se de doença rara e potencialmente fatal. Até o momento, não possuía tratamento para evitar crises agudas da doença e sua progressão. Porfiria aguda é uma doença que pode levar a múltiplas internações, de difícil manejo, aumentando tempo de internação e gastos intra-hospitalares, além de poder gerar sequelas neurológicas graves que podem reduzir e demandar assistência especializada durante toda a vida do paciente. Suas complicações incluem insuficiência renal, danos neurológicos irreversíveis, cirrose hepática, câncer de fígado dentre outras. A medicação em questão mostrou-se eficaz na prevenção de novas crises, diminuição do número de internações e melhora importante na qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, é de fundamental importância que a mesma faça parte do arsenal terapêutico no âmbito do SUS para o tratamento da porfiria. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
12/05/2021	Paciente	1ª - Discordo. Sou portadora de porfiria e preciso desta medicação e tendo em vista o preço (300 mil reais mensais) não tenho como arcar com esta medição ! Na minha família já tivemos duas perdas por conta desta doença ! 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
12/05/2021	Interessado no tema	1ª - Não Concordo e Não Discordo 2ª - Nao 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
12/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Discordo. A raridade da doença e o impacto que pode trazer a medicação deve ser o ponto chave. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
12/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Nao 5ª - Nao

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
13/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Discordo pois trata-se de doença potencialmente fatal e é absolutamente necessário medicação para o tratamento de maneira emergencial, onde muitas vezes a hemina não é suficiente, além de não estar disponível e não ter a capacidade de prevenir novos surtos.</p> <p>2ª - Gostaria de iniciar com uma experiência que tive de uma paciente que perdi no início da residência médica. Uma paciente jovem, com 18 anos, que já havia apresentado alguns surtos da doença, que apesar de diagnosticada corretamente e acompanhada em hospital universitário e por excelentes profissionais comprometidos não foi tratada adequadamente. Em uma das crises graves, a paciente veio à óbito, apesar de todas as medicações clínicas realizadas. Foi um dos piores sentimentos que já tive, como se estivesse de fato de mãos atadas vendo a paciente piorar e complicar até o óbito sem poder oferecer um tratamento adequado e eficaz. , O estudo de fase III com Givosiran (ENVISION) publicado em 2020 no The New England Journal of Medicine pela demonstrou a redução do número de ataques e de manifestações crônicas nos pacientes em uso da medicação quando comparado ao placebo.(1), O tratamento foi desenhado através uma molécula de RNA de interferência (RNAi) dupla fita sintético que se liga a sítio específico de produção da enzima aminolevulinato sintase I (ALAS1)no RNA mensageiro nos hepatócitos. Dessa forma acontece a redução dos níveis elevados dessa enzima no fígado e consequentemente de seus metabólitos neurotóxicos circulantes (ALA e PBG). O RNAi circula acoplado a um ligante contendo 3 resíduos de N-acetilgalactosamina (GalNAc) que possui alta afinidade por receptores de asialoglicoproteína presente, quase que exclusivamente nos hepatócitos, fazendo com que a medicação seja direcionada para o fígado . Após a ligação nesses receptores o RNAi é internalizado e clivado, a dupla fita é então separada e direcionada para o sítio ALAS1 silenciando o RNAm. Com isso há redução dos níveis de ALAS1 e consequentemente dos metabólitos tóxicos ALA e PBG.(2), O Givosiran (Givilaari TM) é administrado via subcutânea mensal. Está indicado para pacientes adultos com porfiria hepática aguda e atua diminuindo o acúmulo de metabólitos neurotóxicos reduzindo o número de ataques agudos. , É necessário avaliar a utilização desta medicação como prevenção de crises e sequelas aos pacientes. Muitas vezes são pacientes jovens, que não tem acesso a tratamento e perdem muito em qualidade de vida ou algumas vezes infelizmente evoluem a óbito. O custo de internações recorrentes, muitas vezes em terapia intensiva (principalmente no atual cenário de escassez de leitos) e acúmulo de incapacidades para os pacientes muitas vezes em idade economicamente ativa deve ser sempre considerado., , 1- Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020;382(24):2289–301., 2- Zhao L, Wang X, Zhang X, Liu X, Ma N, Zhang Y, et al. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. Intractable Rare Dis Res. 2020;9(4):205–16. ,</p> <p>3ª - Análise farmacoeconômica de custo-benefício para doenças raras não deve seguir um padrão de doenças mais prevalentes. É necessário considerar nesta conta a baixa prevalência da doença.</p> <p>4ª - não</p> <p>5ª - não</p>
13/05/2021	Paciente	<p>1ª - Concordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
13/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
13/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo. Medicamento deve ser gratuito 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
13/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
13/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
13/05/2021	Instituição de ensino	<p>1ª - Discordo. As Porfirias Hepáticas Agudas (PHA) correspondem a um grupo de doenças metabólicas hereditárias relacionadas à defeitos na via de biossíntese do heme com apresentação clínica de manifestações neuroviscerais (dor abdominal) e sintomas neurológicos agudos e crônicos. Os pacientes com PHA durante os ataques da doença apresentam comprometimento neurológico importante com necessidade de internação hospitalar em ambiente de UTI por período prolongado com necessidade de múltiplas intervenções terapêuticas, suporte ventilatória (ventilação mecânica) e suporte nutricional (gastrostomia ou dieta parenteral) com prognóstico extremamente reservado do ponto de vista neurológico com grande comprometimento funcional e uso de diversos recursos de saúde e hospitalares com custos elevados para o sistema público de saúde. , Os pacientes com PHA também necessitam de suporte médico em caráter de urgência/emergência com alta frequência, especialmente em pacientes do sexo feminino (com crises relacionadas ao período catamenial), com necessidade da realização de múltiplos exames invasivos para confirmação diagnóstica e diversos tratamentos não-adequados com grande consumo de recursos humanos e financeiros.</p> <p>2ª - O medicamento givosirana foi avaliado em um estudo clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo que comprovou de forma inequívoca o benefício do uso do medicamento em pacientes com PHA alterando 3 desfechos associados à um custo em saúde elevado que seria: 1) diminuição da necessidade de internação hospitalar; 2) diminuição do uso de derivados do heme (medicamento utilizado durante os ataques e com alto custo associado) e 3) diminuição da necessidade de procurar serviços médicos de pronto-atendimento que são fatores associados à um alto custo para os sistemas de saúde.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - A análise do impacto orçamentário direto embora seja alta, também devemos levar em conta o alto impacto econômico que a doença acarreta para os sistemas de saúde conforme já verificados em estudos publicados na literatura internacional e de acordo com a experiência local do nosso centro onde os pacientes necessitam utilizar diversos recursos de saúde como visitas hospitalares recorrentes, consultas ambulatoriais frequentes, internação hospitalar por período prolongado para o tratamento das crises/ataques agudos e altos custos relacionados à reabilitação neurológica/funcional e tratamento medicamentoso das complicações crônicas ou sequelas após os ataques agudos que em conjunto representam um ônus grande para os sistemas de saúde e também devem ser levados em conta na avaliação econômica e no impacto orçamentário.,</p> <p>5ª - Não</p>
14/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
14/05/2021	Paciente	1ª - Não Concordo e Não Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
14/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Concordo. Fundamental importância devido o impacto da medicação na qualidade de vida dos pacientes 2ª - A medicação reduz de forma substancial o número de eventos de crises neurocirurgias graves por ano, de que reduz taxa de internação hospitalar em pacientes graves (geralmente internações que são prolongadas que demandam ambiente intensivo, antibioticoterapia, reabilitação motora, etc 3ª - Redução das internações em UTIs e hospitais 4ª - Não 5ª - Não
14/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
14/05/2021	Empresa	<p>1ª - Discordo. As Porfirias Agudas Hepáticas (PHA) são um grupo de doenças de grande impacto clínico, social e econômico e que necessita atenção do Ministério da Saúde para a formulação de políticas públicas para o melhor atendimento de seus pacientes. A não incorporação de givosirana mantém desassistência aos pacientes que apresentam quadros recorrentes de crises agudas de porfirias, grupo que não pode ser tratado com outras opções, como administração de carga de glicose e/ou tratamento com hemina.</p> <p>2ª - A Prevalência das Porfirias Hepáticas Agudas (PHA) no mundo é de aproximadamente 5/100.000 pessoas (Elder et.al, 2013). A Porfíria Aguda Intermitente (PAI), embora a mais comum entre todas as PHA, têm uma prevalência mundial de menos de 1/100.000 pessoas (Balwani e Desnick, 2012; Anderson et.al, 2005; Elder et. al, 2013). Segundo levantamento da Associação Brasileira de Portadores de Porfíria (ABRAPO), estima-se no Brasil cerca de 500 pacientes diagnosticados com todos os tipos de porfíria. Deles, cerca de 300 (60%) sofrem/sofreram algum tipo de Porfíria Hepática Aguda., Todas as PHA têm um padrão semelhante: podem ocorrer uma única vez, ou de forma recorrente. Entretanto, apenas cerca de 3 a 5% dos pacientes diagnosticados com PHA desenvolvem ataques agudos recorrentes (Elder et.al, 2013). No Brasil há duas medicações aprovadas para o tratamento da porfíria aguda. Panhematin® (hemina) registrado desde 16 de agosto de 2019 (DOU edição: 159, Seção: 1 – Suplemento, Página: 27 de 19/08/2019); e Givlaari® (givosirana sódica) aprovada em 16 de julho de 2020 (DOU edição 137 Seção: 1 Página: 107 de 20/07/2020)., Na ausência de um PCDT para o tratamento das PHA, avalia-se o preconizado por diferentes guidelines internacionais, onde é descrito tratamento inicial com aporte de glicose e, quando ineficaz, indicação de tratamento com hemina para o controle de crises episódicas em pacientes moderado e graves. Panhematin® é reconhecido pelos especialistas brasileiros como opção efetiva e segura para controle das crises em pacientes com porfíria aguda. Portanto, a população elegível ao tratamento com givosirana pode ser estimada em 5%, considerando a média de casos recorrentes descrita na literatura (Souza, 2020; Schmitt, 2018). As características terapêuticas de cada um dos dois medicamentos permitem inferir que as indicações são distintas e complementares: a hemina é padrão terapêutico no tratamento das crises agudas, e a givosirana destinada à prevenção das recorrências de crises, uma vez que a hemina apresenta limitações no uso de longo prazo para esta indicação.,</p> <p>3ª - De acordo com exposto anteriormente, a análise do impacto orçamentária pode estar superestimada, se considerada população elegível ao tratamento com givosirana os pacientes com crise única e com crises recorrentes. Dos pacientes com PHA, mais de 90% não apresentarão recorrência de crises e podem ser manejados com aporte de glicose e, quando ineficaz, tratados com hemina. Portanto, a população elegível para givosirana pode ser calculada entre 3 a 5% dos pacientes diagnosticados com PHA., Adicionalmente, numa eventual comparação com o tratamento com hemina, deve-se levar em consideração que hemina não é indicada para o tratamento continuado/crônico na profilaxia de crises recorrentes, portanto seu uso é restrito à duração do tratamento das crises agudas, de 3 a 14 dias. Caso um paciente apresente uma crise na vigência do tratamento com givosirana, este poderá utilizar hemina para controle do evento agudo. ,</p> <p>4ª - Em função dos fatos expostos acima, recomendamos a reavaliação do cálculo de impacto orçamentário, considerando número de pacientes para o tratamento de PHA com crises recorrentes, prevalentes em 3-5% dos casos totais. O cálculo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante, obtidos pelo market-share proposto de 5-50% em 5 anos, produziu um valor extremamente superestimado, que não condiz com a realidade clínica, onde a grande parcela dos pacientes pode ser beneficiada pelo tratamento pontual com hemina, ainda não disponibilizado pelo SUS.</p> <p>5ª - Considerando a disponibilidade da hemina (Panhematin®) no Brasil, a prática médica no tratamento das crises de porfirias hepáticas agudas (Balwani e Desnick, 2012; Anderson et.al, 2005; Elder et. al, 2013) e as considerações epidemiológicas acima</p>

descritas, propõe-se a elaboração de um PCDT específico para o diagnóstico e tratamento das PHA, avaliando a inclusão das duas terapias atualmente aprovadas no país – hemina e givosirana. A elaboração de um PCDT para PHA permitiria definir os critérios para o melhor manejo do paciente e indicação terapêutica apropriada e efetiva, em acordo com guias internacionais de tratamento (Balwani, 2017; Stein, 2013) e considerando os aspectos clínicos exemplificados abaixo: - Critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico da doença: quadro agudo de disautonomia (mais comumente dor abdominal difusa e intensa, acompanhada de sintomas e sinais de acometimento neurológico como paresias, parestesias, alterações comportamentais, etc) com comprovação laboratorial de concentrações anormalmente elevadas de ácido delta-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG) na urina;; - Na vigência de crise de porfiria hepática aguda, comprovada pelos critérios acima, iniciar terapia com carga de carboidratos por um a dois dias. Em casos de ineficiência comprovada, instituir tratamento com hemina em dose e duração indicadas na bula e na literatura médica;; - Para pacientes previamente diagnosticados com porfiria hepática aguda que apresentem crises recorrentes, definidas como a ocorrência de 4 ou mais crises nos últimos 12 meses (Balwani,2017; Buendia-Martinez, 2021; Souza, 2021), instituir tratamento profilático com givosirana na dose e duração descritas na bula e na literatura médica., Desta forma, entendemos que o tratamento das porfirias hepáticas agudas estaria de acordo com a literatura científica e com a prática médica, contemplando de forma abrangente as necessidades de tratamento deste grupo de doenças com alta morbidade e mortalidade significativa e adequado impacto orçamentário para um PCDT em PHA, , Bibliografia:, ANDERSON KE, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005 Mar 15;142(6):439-50. , BALWANI M, DESNICK RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood.* 2012; 120(23): 4496-4504, BALWANI M, et al. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology.* 2017 Oct;66(4):1314–22., BUENDÍA-MARTÍNEZ J, et al. Health impact of acute intermittent porphyria in latent and non-recurrent attacks patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Feb 27;16(1):106. , ELDER G et.al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* (2013) 36:849–857, SOUZA PVS, et al. Acute hepatic porphyrias for the neurologist: current concepts and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021;79(1):68-80. , SCHMITT C, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med.* 2018 Jul;284(1):78-91., STEIN P, et al. Best practice guidelines on: Clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem* 2013; 50: 217-223.,

14/05/2021 Familiar, amigo ou cuidador de paciente

1ª - Não Concordo e Não Discordo. Não conheço o Conitec

2ª - Sim

3ª - Não

4ª - Nao

5ª - Sintomas da doença

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
14/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo. Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
14/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
14/05/2021	Paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
14/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
14/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
14/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo. "Quem tem dor, tem pressa. Apesar de reconhecer o possível impacto orçamentário que a aprovação da Givosirana pode acarretar, tal medicação, até o momento, é a única que tem eficácia comprovada na profilaxia de descompensação aguda, como evidenciado no estudo ENVISION citado no parecer. Não só isso como os pacientes relataram menos dor que o grupo placebo. O conceito de que a prevenção é mais eficaz que o tratamento é sacramentado não só nas publicações que abordam as políticas de pública, como também pela sociedade como um todo, sendo expressados em ditos populares como ""é melhor prevenir do que remediar"". , Tal prevenção tem o grande potencial de diminuir internações, procedimentos cirúrgicos desnecessários tendo em vista o potencial dessas doenças em mimetizar condições conhecidas como ""abdome agudo"" e ofertar qualidade de vida para pacientes e familiares. Quem tem dor tem pressa."</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
14/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
14/05/2021	Paciente	<p>1ª - Concordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
14/05/2021	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo. "A SPECIALTY PHARMA GOIÁS LTDA ("SPG"), inscrita no CNPJ/MF sob o nº 31.731.807/0001-28, com sede na Av. Segunda Avenida, s/n, Quadra 01B, Lote 48E, 6º andar, sala 616/620, Aparecida de Goiânia - GO, CEP 74.935-900, vem, respeitosamente perante a este Departamento e a esta Comissão, apresentar considerações sobre o relatório de recomendação preliminar emitido, de forma a auxiliar no processo de tomada de decisão a respeito da incorporação da givosirana para o tratamento de pacientes adultos com porfirias hepáticas agudas., 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 o relatório preliminar assertivamente salientou alguns aspectos bastante relevantes relacionados às porfirias hepáticas agudas e à givosirana, os quais destacamos:, I. Impacto clínico das porfirias hepáticas agudas, levando a importantes prejuízos da qualidade de vida, consumo de recursos do sistema com hospitalizações frequentes, e perda da produtividade, atingindo predominantemente mulheres em idade fértil;; II. Gravidade dos quadros agudos, podendo ser fatais, uma vez que podem ocorrer paralisia e parada respiratória em crises agudas graves;; III. Ausência de tratamentos disponíveis no SUS e o reconhecimento da eficácia da givosirana, reduzindo ataques de porfiria (com taxas de reduções em relação ao placebo de 57% e 74% nos ECR de fase I e III, respectivamente) e melhora na qualidade de vida, tendo sido atribuída qualidade da evidência moderada a alta pelo GRADE., , Observando o texto do relatório preliminar de recomendação emitido e as intervenções verbais ocorridas durante a 96ª reunião da CONITEC (08 de abril de 2021), entendemos também que alguns aspectos levantados pela comissão poderão se beneficiar de esclarecimentos e informações complementares que traremos neste documento, agrupados conforme segue:, I. Maior frequência de eventos adversos com o uso de givosirana em comparação ao grupo controle e a ocorrência de eventos adversos graves e de descontinuação de tratamento devido a eventos adversos;; II. Oneração de impostos, considerada pela CONITEC, da ordem de 17%, correspondente ao ICMS do estado de Goiás; , III. Elevada razão de custo-efetividade incremental atribuída ao uso da givosirana;; , e, IV. Incertezas sobre a epidemiologia das porfirias hepáticas agudas e seus efeitos sobre o modelo de análise de impacto orçamentário;, , A seguir, apresentamos considerações a cada um dos itens supramencionados, assim como propostas da SPG que visam facilitar o acesso à givosirana no SUS, as quais incluem: a) desconto comercial de 20% sobre o PMVG vigente; b) viabilizar importação direta pelo Ministério Saúde, de forma a proporcionar um custo menor de aquisição devido à não incidência de ICMS; c) bonificar antecipadamente em 5% o volume de compras adquirido pelo Ministério da Saúde, a título de ressarcimento para possíveis falhas terapêutica; d) bonificar antecipadamente o Ministério da Saúde em até 200% o volume de medicamentos adquirido, de forma a reduzir o risco incorrido pelas incertezas do tamanho da população alvo a ser tratada."</p> <p>2ª - Importante ressaltar que, na ausência de tratamento ativo no grupo controle, é esperado um maior número de eventos adversos no grupo intervenção. Contudo, a incidência absoluta de eventos adversos observados com o uso de givosirana, assim como sua relevância clínica, foram pequenas. No ensaio clínico randomizado de fase I, publicado por Sardh e colaboradores, dos 33 pacientes que receberam givosirana, não houve descontinuação devido a eventos adversos; adicionalmente, nenhum dos eventos adversos graves observados foi considerado associado ao tratamento com givosirana.(1) No estudo ENVISION, por sua vez, nos 48 pacientes, houve apenas dois (4%) eventos adversos graves que foram considerados relacionados ao tratamento: piora da função renal em um paciente, e aumento das transaminases em um segundo paciente, esse último levando à descontinuação do tratamento.(2) Assim, a taxa de descontinuação durante o tratamento foi de 0% no estudo de Sardh e colaboradores e de 2% no estudo ENVISION. Conclui-se que o número e a magnitude de eventos adversos são pequenos se comparado com o benefício esperado. No estudo ENVISION, a taxa média anualizada composta de ataques de porfiria em seis meses de tratamento foi estatisticamente menor no grupo que recebeu givosirana (3,2; IC95% 2,3 a 4,6) do que no grupo placebo (12,5; IC 95% 9,4 a 16,8),</p>

representando uma taxa de redução de 74%. , Estudos de extensão, com dados até então publicados como resumos de congressos, avaliaram a segurança e a efetividade a longo prazo do uso da givosirana. Esses estudos acompanharam os pacientes incluídos no estudo de Fase I, e no estudo ENVISION por até 30 meses, sendo observado o mesmo perfil de efetividade e de segurança, com redução de crises na ordem de até 90% e sem novas considerações em relação à segurança e interrupção do tratamento devido a eventos adversos, que não àquelas já identificadas nos estudos anteriormente apresentados. (3,4,5), Entendemos que a descontinuação do medicamento por eventos adversos representa falha terapêutica, resultando em custos para o sistema, sem implicar em benefício para o paciente. Em um ambiente de vida real, entendemos que um número superior poderá apresentar falha terapêutica do que observado no estudo ENVISION, sendo pertinente a colocação da CONITEC sobre esse aspecto., Com base nos argumentos apresentados pela CONITEC e os pontos supramencionados, a SPG se compromete em bonificar antecipadamente em 5% o número de frascos adquiridos pelo Ministério da Saúde. Esse percentual é atribuído à proporção estimada de pacientes que poderão descontinuar o tratamento devido a eventos adversos (2%), acrescido de 3% absolutos, que pode ser atribuído a uma possível maior taxa de hospitalização de pacientes em uso de givosirana no contexto do SUS, haja vista que há incertezas dos dados de vida real pela ausência dos estudos. De forma a simplificar o processo de aquisição, e entendendo que há dificuldade em se aferir desfechos em vida real, essa bonificação será feita de forma antecipada no primeiro ano de contrato, podendo vir a ser ajustada em contratos futuros, conforme dados de vida real obtidos no contexto do SUS., , Referências:, 1. Sardh E, Harper P, Balwani M, Stein P, Rees D. Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2019 Feb 7;380(6):549-558. , 2. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2289-2301., 3. Stein P, Rees D, Anderson KE, Bonkovsky DHL, Sardh E. A Phase 1/2 Open-Label Extension Study of Givosiran, an Investigational RNAi Therapeutic, in Patients with Acute Intermittent Porphyria. J Hepatol. 2020 Aug; 73(Supp 1):S553-S554. 4. Kuter D, Keel S, Parker C, Rees DC, Stölzel U. Eighteen?Month Interim Analysis of Efficacy and Safety of Givosiran, an RNAi Therapeutic for Acute Hepatic Porphyria, in the ENVISION Open Label Extension. Blood (2020) 136 (Supplement 1)

3ª - "O preço inicialmente proposto para a incorporação da givosirana, considerando a não incidência de ICMS, foi de R\$ 167.239,27, para a apresentação de caixa com 1 frasco contendo 1mL (189mg/mL), de solução de uso subcutâneo. Em relação a tributos, como salientado pela CONITEC, no momento a givosirana não goza de nenhuma desoneração fiscal. Devido a esse fato, a CONITEC optou por considerar o preço de e R\$ 202.938,13 (ICMS incidente de 17%) em suas análises. , O pedido de desoneração de ICMS para a givosirana já foi iniciado pela SPG, entretanto, enquanto este processo não esteja concluído, é viável que a aquisição da givosirana pelo Ministério da Saúde ocorra através do modelo de importação direta, com contrato estabelecido diretamente com a Alnylam Inc. (fabricante e detentora do registro do produto globalmente) internacionalmente, como já é atualmente realizado para outros medicamentos incorporados ao SUS e adquiridos pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG/SE/MS), casos em que não há incidência de ICMS. São exemplos:, •Contrato nº. 4/2021: abacavir, abacavir sulfato, dolutegravir e maraviroque;, •Contrato nº. 335/2020 e 144/2020: lopinavir e ritonavir;, •Contrato nº. 195/2019: glecaprevir e pibrentasvir;, •Contrato nº. 65/2019: sofosbuvir, ledipasvir e velpatasvir. , É importante ressaltar que, conforme confirmado no relatório de recomendação inicial, atualmente não há nenhuma compra pública de givosirana realizada no país e, portanto, o estabelecimento do modelo de importação direta não impactará em redução na arrecadação de impostos., Assim, entendemos que a decisão da CONITEC pode ser baseada no preço sem incidência de ICMS, o qual poderá ser obtido por meio de importação direta., Além disso, além de se comprometer com a viabilização da venda por meio de importação direta através da Alnylam Inc., a empresa se compromete a oferecer desconto de 20% sobre o PMVG 0% vigente, equivalente a R\$ 175.376,49. Assim, o novo

preço proposto para incorporação passa a ser de R\$ 140.301,19 por frasco. , No caso de compra do produto nacionalizado, enquanto não houver desoneração fiscal, incidirá ICMS de 17%. Contudo, a SPG se compromete a manter o desconto de 20% para essa modalidade, resultando em um preço de R\$ 173.374,11, enquanto que o PMVG 17% vigente equivale a R\$ 216,717,64., Em seu relatório de recomendação preliminar, a CONITEC salienta que a elevada razão de custo-efetividade incremental é o principal fator determinante para a decisão preliminar de não incorporação da givosirana no SUS. As estimativas originais foram de um custo incremental de R\$2.892.086/QALY, considerando o cenário com isenção tributária, e de R\$ 3.538.767/QALY considerando o cenário com incidência de 17% de ICMS., Considerando o novo preço proposto para incorporação, a razão de custo efetividade incremental resultante estimada é de R\$ 2.424.173/QALY, considerando cenário de importação direta do medicamento. No caso de compra do produto nacionalizado, considerando incidência de alíquota de ICMS da ordem de 17%, a razão de custo-efetividade incremental resultante será de R\$ 3.023.284/QALY. Essas estimativas são semelhantes àquelas realizadas para tecnologias incorporadas recentemente para outras doenças raras., Digno de nota, optamos por utilizar alguns pressupostos conservadores no modelo, entre eles, a não utilização de hemina no modelo principal e atribuição de custos de acordo com a tabela SIGTAP, que não contemplam o financiamento integral assistencial. Modelo alternativo considerando o uso de hemina no tratamento de crises resulta em cenário de dominância a favor da givosirana. Adicionalmente, no modelo não é considerada a bonificação de medicamento decorrente à descontinuação no primeiro ano de tratamento, conforme apresentado no item I. Assim, frente a utilização de parâmetros conservadores, entendemos que a razão de custo-utilidade incremental esperada é provavelmente inferior à estimativa apresentada."

4ª - Como salientado pelo relatório de recomendação preliminar emitido pela CONITEC, a população-alvo do tratamento com givosirana consiste em pacientes com porfirias hepáticas agudas sintomática, contudo, não há dados epidemiológicos de prevalência ou incidência de PHA no Brasil, e mesmo os dados de outros países são escassos. A SPG estimou uma população alvo entre 212 (ano 1) e 232 (ano 5) pacientes elegíveis ao tratamento. Considerando uma taxa de adoção de 5% no ano 1 e de 50% no ano 5, com incremento gradual, foi estimado que seriam candidatos ao tratamento: 11 pacientes no ano 1 e 33 pacientes no ano 2. Considerando o uso de 12 frascos por paciente/ano, o volume de aquisição estimado seria de 132 frascos no primeiro ano, e de 396 frascos no ano 2., Em sua análise, a Secretaria Executiva da CONITEC acredita que o market share apresentado pode estar subestimado, uma vez que, no caso de incorporação, a givosirana seria a única alternativa terapêutica disponível para o tratamento de porfirias hepáticas agudas, sendo uma tecnologia de fácil armazenamento e administração ambulatorial., Entendemos que o não conhecimento do tamanho da população impacta em incertezas de custos de aquisição do volume total necessário, estando esse risco à cargo do Ministério da Saúde atualmente. Essa incerteza é de maior relevância no primeiro ano de incorporação, onde há pouca ou nenhuma informação disponível em relação à adoção da tecnologia, e há necessidade de provisão orçamentária para aquisição da mesma., Frente a esse cenário de incerteza, a empresa se compromete em oferecer antecipadamente bonificação em medicamentos de até 200% do volume adquirido pelo Ministério da Saúde no primeiro ano, limitada a 264 frascos, de forma que seja possível tratar até 33 pacientes, correspondente à estimativa realizada para o segundo ano (396 frascos), com o custo total limitado em 11 pacientes (132 frascos), que consiste na estimativa de pacientes em tratamento no primeiro ano. De forma a simplificar o processo de aquisição, essa bonificação será feita de forma antecipada no primeiro ano de contrato, podendo vir a ser ajustado em contratos futuros, conforme dados de taxa de adoção da tecnologia no SUS. , Digno de nota, com o novo valor proposto para incorporação da givosirana, o impacto orçamentário reduziu de R\$ 21,0 milhões para R\$ 17,7 milhões no primeiro ano, e de R\$ 628,5 milhões para R\$ 527,1 milhões no acumulado de 5 anos no cenário considerando importação direta. Com a alíquota de ICMS de 17%, esses valores reduziriam de R\$ 26,6 milhões para R\$ 21,9

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
		<p>milhões no primeiro ano e de R\$ 767,6 milhões para R\$ 625,8 milhões em cinco anos. Essas estimativas de impacto orçamentário não consideram a bonificação em medicamentos proposta, o que levaria a um menor custo esperado para o sistema. Essas estimativas de impacto orçamentário estão em linha com projeções realizadas para tecnologias recentemente incorporadas para doenças raras.</p> <p>5ª - "Importante salientar que as porfirias hepáticas agudas acarretam impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes, sejam físicos ou psicossociais. Pacientes sintomáticos e que apresentam crises frequentes podem ter que lidar com a interrupção de atividades básicas e de trabalho, como resultado de recorrentes hospitalizações. Não se pode esquecer de que a carga social dos cuidadores e dos pacientes é elevada, gerando impacto em absenteísmo, licenças, aposentadorias e até mesmo a redução de arrecadação de impostos., Nesta contribuição de consulta pública tentamos esclarecer alguns aspectos relevantes para a tomada de decisão quanto a incorporação da givosirana no SUS, ressaltando a efetividade da intervenção, apresentando publicações adicionais com período de seguimento de até 30 meses, e apresentando nova proposição de preço com desconto substancial sobre o PMVG e bonificação em medicamentos para reduzir incertezas para o sistema. , , Em resumo, a SPG se compromete a: , •Praticar desconto de 20% sobre o PMVG atualmente aprovado pela CMED, resultando em preço de R\$ de R\$ 140.301,19 por caixa com frasco de 1ml (189mg/ml) na modalidade de importação direta, e de R\$ 173.374,11 por frasco no caso de compra de produto nacionalizado, considerando alíquota de ICMS de 17%, •Viabilizar importação direta pelo Ministério Saúde, de forma a proporcionar custo menor devido à não incidência de ICMS;, •Bonificar antecipadamente em 5% o volume de compras adquirido pelo Ministério da Saúde, a título de ressarcimento para possíveis falhas terapêuticas devido à descontinuação por eventos adversos ou maior taxa de hospitalização por ataques de porfirias hepáticas., •Bonificar antecipadamente em até 200% o volume de medicamentos adquirido pelo Ministério da Saúde, limitado a 264 frascos, de forma que seja possível tratar até 33 pacientes (correspondente à estimativa projetada para o segundo ano), com o custo total limitado em 11 pacientes, que consiste no número estimado de pacientes que receberiam givosirana no primeiro ano., , - Anexamos a essa Consulta Pública os seguintes documentos: , 1. Relatório de contribuição de consulta pública contendo detalhes adicionais aos contidos nesse formulário, assim como análises em forma de figuras e tabelas, em formato PDF; , 2. Modelo de custo-efetividade atualizado com os novos valores propostos, em formato Excel (.xlsm); , 3. Avaliação do impacto orçamentário atualizado com os novos valores propostos, em formato Excel (.xlsx)."</p>

14/05/2021	Paciente	<p>1ª - Concordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
------------	----------	--

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
14/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
15/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Discordo. Eficácia comprovada. , Importância no impacto na qualidade de vida de pacientes com porfiria hepática aguda 2ª - Companho diversos pacientes com porfiria hepática aguda em tratamento habitual que possuem desconforto crônico e pior qualidade de vida social e laboral devido à doença. 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
15/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo 2ª - Sim 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Sim,
15/05/2021	Interessado no tema	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Nao 4ª - Nao 5ª - Nao
15/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo. Um país não pode negar tratamento a tantos cidadãos que sofrem diariamente com dores por vezes insuportáveis. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
15/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
15/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
15/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
15/05/2021	Farmácia	1ª - Discordo. Existem muitas pessoas que precisam desse medicamento para ter qualidade de vida, e até mesmo prolongar. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O fármaco é de suma importância para pacientes com quadro específico que demandam tratamento não usual, conforme literatura</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Considerando que se trata de vida, o gasto não deve ser considerado</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
15/05/2021	Interessado no tema	<p>1ª - Concordo. Nada a comentar neste momento</p> <p>2ª - Neste momento não gostaria</p> <p>3ª - Gostaria de maiores informações</p> <p>4ª - Desejo receber maiores informações</p> <p>5ª - Neste momento não</p>
15/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo. Acho que vocês tem resolver isso muito rapido por favor, tem muita gente sofrendo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Nao</p> <p>4ª - Nao</p> <p>5ª - Nao</p>
15/05/2021	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo. Apresenta efetividade clínica e melhora a qualidade de vida</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
15/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Não Concordo e Não Discordo. O medicamento precisa estar disponível para os doentes</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
16/05/2021	Interessado no tema	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
16/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Não Concordo e Não Discordo 2ª - Não 3ª - Não tenho condições financeiras 4ª - Não 5ª - Não
16/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Discordo. Discordo da não-incorporação por ser este o único tratamento específico para a doença e que se mostrou seguro efetivo em protocolos clínicos realizados e obteve a aprovação por agências regulatórias internacionais de primeira linha. 2ª - Considero as evidências de benefício do tratamento de porfiria hepática aguda com givosirana bastante robustas, com uma diminuição dramática do número de crises de porfiria nos pacientes tratados, com um perfil de segurança bastante favorável, comparável ao do placebo. 3ª - Não 4ª - Como especialista em doenças raras eu gostaria de comentar que o impacto orçamentário será necessariamente pequeno, dado ao fato da porfiria hepática aguda ser uma doença ultrarrara, com poucos casos conhecidos em nosso país. 5ª - Concordo com a necessidade de ser elaborado um PCDT de porfiria hepática aguda
16/05/2021	Paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
16/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo. Os portadores dessa doença precisa desse tratamento 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
16/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo. Apesar do impacto orçamentário, as evidências clínicas são concretas e estatisticamente significativas. Convivo com paciente e as crises de dor (entre outras) tem impacto na qualidade de vida, incluindo os desdobramentos psicológicos, que são imensuráveis e intangíveis. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
16/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Concordo. Trata-se de medicamento indispensável para salvar vidas 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
16/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
16/05/2021	Paciente	1ª - Concordo. Boa tarde, Muito bom estar nos proporcionando com estas informacoes. 2ª - Sim 3ª - Sim 4ª - Sim 5ª - Nao

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
17/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Sou médico geneticista. Realizo atendimento médico-hospitalar de pacientes com Porfirias hepáticas agudas há 04 anos, tendo presenciado e acompanhado crises de pacientes ao longo desse período. Acredito fortemente que o medicamento givosirana pode ajudar a melhorar a qualidade de vida de vários pacientes brasileiros, que sofrem com crises recorrentes. É muito complicado aplicar na prática conceitos teóricos, retirados de publicações científicas. Na prática, a crise de um paciente com Porfíria é muito mais complexa do que os livros e artigos explicam. Existe um antes, um durante e um depois da crise. E o depois, dependendo do caso, pode se estender por muitos anos, com sequelas às vezes irreversíveis, que comprometem não só a qualidade de vida do paciente, mas impedem ou dificultam suas capacidades produtivas. A maioria das pacientes é mulher, em idade jovem (15-45 anos; ou seja, em idade de estudo e/ou trabalho), que corre o risco de deixar de trabalhar, cuidar de si e dos seus. A crise é um adoecimento grave, que interfere em toda a unidade familiar, exigindo, na quase totalidade dos casos, múltiplos cuidados durante e após a crise. Isso gera toda uma cadeia de custos. Sem falar no impacto psicológico secundário. E a cada crise, o dano é acumulativo, além do risco de óbito. O medicamento givosirana traz uma possibilidade de reduzir as crises e, assim, permitir uma vida mais próxima a do restante da população aos indivíduos afetados. A não incorporação ao SUS é uma negativa, terrível, de acesso a um tratamento eficaz para essa doença crônica, debilitante e potencialmente fatal.</p> <p>2ª - Reforço a evidência de redução das crises anuais no grupo que recebeu o medicamento givosirana versus o grupo placebo (média de redução 74%, mediana 90%).</p> <p>3ª - Em relação ao tempo médio de internação utilizado na avaliação econômica (14 dias), embora indicado por especialistas, é um número totalmente aleatório, visto que não há publicações nacionais com grande coorte de pacientes com Porfirias hepáticas agudas e dados desse tipo. Por experiência puramente pessoal, esse tempo pode ser tão longo quanto 03 meses, potencializando muito o custo ao sistema. Mesmo comentário em relação aos custos de manejo de doenças crônicas.</p> <p>4ª - Reconheço o alto impacto orçamentário, mas reforço, como no item anterior, que o cenário base pode estar subestimado.</p> <p>5ª - Não.</p>
17/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
17/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Concordo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
17/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Os pacientes com diagnóstico porfirias hepáticas agudas tem uma qualidade vida reduzida devido quadro clinico e tem um importante impacto financeiro de forma negativa e medicações que possam controlar a doença agem de maneira benéfica na qualidade de vida desses pacientes.,</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
17/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Os estudos disponíveis indicam que o medicamento e eficaz e seguro. Alguns pacientes falecem, outros ficam sequelados. muitos ficam na UTI por tempo prolongado e deixam de ter vida ativa.</p> <p>2ª - As evidencias clinicas são todas favoráveis.</p> <p>3ª - Acredito que se estes pacientes fossem seguidos e tratados em centros de referencia de Doenças Neuromusculares o número de pessoas utilizando o medicamento seria reduzido e a presença de sequelas, UTI e morte muito efetiva</p> <p>4ª - nao</p> <p>5ª - Nao</p>
17/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A porfiria aguda é a doença crônica, que pode se manifestar através de graves crises agudas, e trazer consequências potencialmente graves ou fatais se não tratada corretamente. , O givosirana é atualmente no Brasil a única opção de medicamento para tratamento dos pacientes com porfirias hepáticas agudas, que apresentou resultados eficazes nos estudos científicos, além de um adequado perfil de segurança.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
17/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. As porfirias hepáticas agudas são um grupo de doenças genéticas raras, causadas pela deficiência de uma das enzimas da biossíntese do heme no fígado, que afeta principalmente mulheres entre a segunda e quarta década de vida. As porfirias são uma doença crônica, que podem se manifestar através de graves crises agudas, e trazer conseqüências potencialmente graves ou fatais se não tratada devidamente., Hoje está aprovado no Brasil o único tratamento para esse grupo de doenças, a givosirana, que trata-se de um RNAi de administração mensal que reduz drasticamente os ataques agudos desses pacientes, além de dados secundários que mostram melhora na qualidade de vida, redução dos níveis dos intermediários de ALA e PBG (intermediários neurotóxicos) e outros sintomas crônicos., O givlaari, hoje, é a única opção terapêutica para tratamento dos pacientes com porfirias hepáticas agudas e mostra-se eficaz paraesses pacientes., A necessidade da givosirana no tratamento desses pacientes se faz urgente e indispensável que haja uma forma de acesso ampla e viável pelo Sistema Único de Saúde.</p> <p>2ª - Givosirana resultou numa redução média de 74% na taxa anualizada de ataques de porfiria em pacientes com PIA comparada ao placebo;, Givosirana resultou numa redução média de 77% nos dias de uso de hemina comparada ao placebo;, Givosirana levou a uma redução sustentada, em relação aos níveis basais, de ALA (86%) e PBG (91%), os intermediários tóxicos do heme causadores dos ataques e de outras manifestações da doença;, Perfis gerais de segurança e tolerabilidade aceitáveis na PHA, uma doença grave;, Os dados do período de extensão aberto até o momento confirmam a manutenção da redução na taxa anualizada de ataques e dos níveis urinários de ALA, com um perfil de segurança consistente., , (Gouya et al. Presented at the International Congress on Porphyrins and Porphyrrias, September 2019 , Balwani M, et al. N Engl J Med. 2020;382:2289-301.),</p> <p>3ª - Observa-se que a avaliação econômica apresentada pela CONITEC não leva em consideração o longo tempo para confirmação do diagnóstico, que leva a um alto risco de morte, elevado número de internações e uso inadequado de medicamentos que tem potencial de agravar o quadro do paciente. Outro fator não considerado foi a utilização de hematina, muitas vezes adquirida por via judicial, e sua utilização não somente conforme indicação de bula, mas também em casos não aprovados pela ANVISA como crises agudas por causas não relacionadas ao ciclo menstrual e principalmente o uso crônico, que acarreta em complicações e eventos adversos aos pacientes.</p> <p>4ª - O impacto orçamentário da inclusão da givosirana está em média com outros medicamentos recentemente aprovados e incorporados para o tratamento de doenças raras. Vale considerar a eficácia apresentada nos estudos clínicos e o benefício que os pacientes teriam ao receber esse medicamento.</p> <p>5ª - É fundamental que a perspectiva do paciente e seus familiares seja considerada em um processo de incorporação de tecnologia pelo SUS. Além dos dados clínicos e evidências científicas, os pacientes acometidos pelos diferentes tipos de porfirias hepáticas agudas estão sujeitos às imprevisibilidades de uma crise, que levam a quadros psicológicos como medo, ansiedade e depressão, além de aumento na taxa de suicídio, dores crônicas constantes e abandono de emprego., Vale salientar que a givosina é um tratamento eficaz, seguro e com potencial para mudar o curso natural da doença, assim como a qualidade de vida dos pacientes., Médicos e pacientes se beneficiariam tanto da incorporação da givosirana, assim como da criação de um PCDT para orientação sobre diagnóstico e tratamento.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
17/05/2021	Interessado no tema	1ª - Concordo. ____&&&& 2ª - Sem condições no momento 3ª - Não , 4ª - Não 5ª - Não
17/05/2021	Profissional de saúde	1ª - Não Concordo e Não Discordo. As porfirias agudas são um grupo de doenças genéticas relacionadas ao metabolismo do Heme. Se caracterizam pela ocorrência de sintomas em crises com dor abdominal, neuropatia periférica e disautonomia que tem potencial de causar o óbito da pessoa. Alguns pacientes tem apenas uma crise durante a vida, porém outros as crises se repetem gerando internações frequentes e complicações de saúde que afetam a vida social e econômica do indivíduo. É importante lembrar que as crises agudas graves que cursam com neuropatia periférica deixam sequelas de recuperação muito lenta ou eventualmente irreversíveis. Na experiência prática, a recuperação de um paciente com uma crise grave de porfiria aguda chega a demorar mais de dois anos. , A givosirana é uma medicação nova que mostrou benefício na redução do número de crises, conforme os estudos publicados até o momento. Um dado fundamental é que alguns pacientes referem crises recorrentes sem documentação adequada das mesmas (dosagem de porfobilinogênio e ácido deltaminolevulínico) seja por falta de acesso a este tipo de exame ou por falta de conhecimento dos profissionais de saúde. Assim, a elaboração de um PCDT para tratamento com a givosirana (e também com a hematina) é fundamental. O benefício na prevenção de crises agudas em casos selecionados foi demonstrado com os estudos realizados até o momento. Extrapolando para as complicações observadas é esperado que a redução do número de crises diminua a necessidade de internações repetidas, seja capaz de prevenir sequelas neurológicas de longo prazo, melhore índice de qualidade de vida e diminua a chance deste indivíduo ser retirado do mercado de trabalho e aposentado por invalidez de forma precoce. Considerando o custo da medicação e a escassez de informações sobre porfiria aguda na população brasileira, sugere-se considerar um modelo de partilha de risco seja estudado para o caso em questão. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
17/05/2021	Paciente	1ª - Concordo. Os pacientes precisa deste avanço 2ª - Não 3ª - Custo alto de todos os possíveis tratamento 4ª - Não 5ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
17/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. As porfirias hepáticas são doenças raras que têm como uma das únicas alternativas terapêuticas a Givosirana, cujo emprego está associado a redução significativa do número de crises, uma vez que o tratamento dos sintomas da doença requer múltiplas hospitalizações e não impacta na qualidade de vida ruim apresentada por estes pacientes.</p> <p>2ª - não</p> <p>3ª - Acredito que caiba renegociação com a indústria farmacêutica visando viabilização econômica da medicação para uso no SUS</p> <p>4ª - não</p> <p>5ª - não</p>
17/05/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A decisão da CONITEC pela não incorporação do Givosirana para tratamento de pacientes com Porfirias Hepáticas Agudas levando em conta o impacto orçamentário é simplista e não consegue captar à alta carga financeira e pessoal sobre os sistemas de saúde representado pelos pacientes com PHA. , Os pacientes com PHA apresentam necessidades de cuidados médicos ambulatoriais com diversas especialidades (neurologistas, psiquiatras, ginecologistas, dermatologistas, hematologistas) com alta frequência, apresentam idas recorrentes à serviços de emergência com necessidade de investigação laboratorial e de imagem extensa para investigação das crises agudas e tratamento medicamentosos caros (medicamentos opióides, derivados de heme) e intervenções cirúrgicas e nas crises graves apresentam período de internação prolongado em UTI com necessidade de suporte ventilatória prolongado e com comprometimento neurológico importante com necessidade de cuidados de equipe médica e de reabilitação multidisciplinar em caráter intensivo e com prognóstico de recuperação das funções neurológicas limitadas com necessidades múltiplas de serviços sociais e previdenciários.</p> <p>2ª - As evidências clínicas de benefício a longo prazo do Givosiran já estão disponíveis e foram apresentadas em congressos médicos nesse ano de 2021 e comprovam o benefício observado no estudo de fase 3 a longo prazo.</p> <p>3ª - Não.</p> <p>4ª - A avaliação orçamentária feita pela CONITEC é superficial e não capta de forma verdadeira os custos reais de um paciente com Porfíria Hepática Aguda para o sistema de saúde. Os pacientes com PHA apresentam necessidades de cuidados médicos ambulatoriais com diversas especialidades (neurologistas, psiquiatras, ginecologistas, dermatologistas, hematologistas) com alta frequência, apresentam idas recorrentes à serviços de emergência com necessidade de investigação laboratorial e de imagem extensa para investigação das crises agudas e tratamento medicamentosos caros (medicamentos opióides, derivados de heme) e intervenções cirúrgicas e nas crises graves apresentam período de internação prolongado em UTI com necessidade de suporte ventilatória prolongado e com comprometimento neurológico importante com necessidade de cuidados de equipe médica e de reabilitação multidisciplinar em caráter intensivo e com prognóstico de recuperação das funções neurológicas limitadas com necessidades múltiplas de serviços sociais e previdenciários.</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
17/05/2021	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo. Apesar do investimento não conseguir ser facilmente diluído em volume, por se tratar de doenças raras, ainda estamos lidando com vidas. Esse investimento será pago no futuro e seria um retrocesso perder vidas considerando que há a possibilidade de salvá-las e que em outros países os tratamentos já são bem estabelecidos.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
26/04/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. O produto possui segurança e eficácia comprovadas em estudos clínicos e pode beneficiar pacientes até então desamparados. O custo não deveria ser fator de escolha entre quais vidas serão salvas. O impacto orçamentário é reconhecidamente grande, entretanto pode ser reduzido, visto que o fabricante tem interesse em negociar preço com o MS. Além disso, um paciente sem tratamento adequado pode trazer um custo maior aos cofres públicos, seja pela hospitalização, seja pela perda de capacidades laborais. ,</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
27/04/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Tratamento gratuito via SUS pelo direito do cidadão a Saúde.</p> <p>2ª - Nao</p> <p>3ª - Nao</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>
27/04/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. A sociedade tem esse direito.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
27/04/2021	Profissional de saúde	1ª - Não Concordo e Não Discordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
27/04/2021	Interessado no tema	1ª - Discordo. O Produto possui segurança e a eficácia já provada através dos estudos clínicos e pode beneficiar os pacientes. O Custo do produto não deve ser a avaliação para essa incorporação, visto que vidas serão salvas através do uso dessa medicação. O Impacto será realmente grande, porém o fabricante tem a condição de negociar os valores com o ministério público. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não
27/04/2021	Profissional de saúde	1ª - Concordo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Será importante para os pacientes.

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
29/04/2021	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo. Não há nenhum tipo de terapia disponibilizada para tratamento das Porfirias Hepáticas Agudas. Atualmente, já é bem estabelecido o perfil de riscos relacionados ao uso crônico ou programado da terapia com hemina, sendo esta fundamental no contexto agudo de descompensação clínica e não apenas soro glicosado hipertônico em altas doses para tratamento das descompensações agudas. Não há também tratamento preventivo previsto com uso de agonistas do GnRH no contexto do SUS. Do mesmo modo, disponibilizar uma terapêutica que permita uma redução tão marcante na taxa de internações hospitalares recorrentes (evitando o uso de antibioticoterapia prolongada, complicações relacionadas a internações prolongadas, necessidade de suporte de terapia intensiva, eventual necessidade de terapia de substituição renal). Outro impacto que deve ser levado em consideração é que prevenindo a ocorrência de complicações agudas os pacientes terão menor necessidade de realização de reabilitação motora e pulmonar comumente necessários após internações prolongadas no contexto intensivo.</p> <p>2ª - Sobram evidências clínicas relacionadas a diferentes ensaios clínicos realizados e atualmente diferentes experiências de centros e revisões da literatura médica: , 1. Curr Opin Gastroenterol. 2021 May 1;37(3):194-199. doi: 10.1097/MOG.0000000000000734. , 2. Drugs Today (Barc). 2021 Jan;57(1):47-59. doi: 10.1358/dot.2021.57.1.3230207., 3. N Engl J Med. 2020 Jun 11;382(24):2289-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1913147., 4. N Engl J Med. 2019 Feb 7;380(6):549-558. doi: 10.1056/NEJMoa1807838., 5. Mol Diagn Ther. 2020 Feb;24(1):61-68. doi: 10.1007/s40291-019-00438-6., 6. Drugs. 2021 Apr 19. doi: 10.1007/s40265-021-01511-3. , 7. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020;20(12):56.</p> <p>3ª - "Não. Contudo, vale a pena destacar estudos anteriores relacionados à área de ""burden of disease"" nas Porfirias Hepáticas: J Inherit Metab Dis. 2018;41(5):809–817; Pharmacoecoon Open. 2021 Mar;5(1):89–100. "</p> <p>4ª - Nenhuma específica.</p> <p>5ª - Não.</p>