Nota Técnica 436

Data de conclusão: 11/10/2019 16:20:29

Paciente

Idade: 52 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1a Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 436

CID: E85.1 - Amiloidose heredofamiliar neuropática

Diagnóstico: Polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Dois exames moleculares feitos em laboratórios diferentes confirmaram mutação patogênica no gene da transtirretina.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Patisiran

Via de administração: intravenoso

Posologia: patisiran 10mg/5mL, 3 ampolas. Infundir 24,6mg intravenoso a cada 3 semanas.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Patisiran

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Em pacientes com quadros leves e mínimo acometimento funcional (estágio I), é possível o tratamento com transplante de fígado, que é o principal local da produção de TTR. Pacientes em estágio I que não forem submetidos ao transplante podem receber o medicamento tafamidis, de acordo com os critérios estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a PAF-TTR (Portaria Conjunta no 22 do Ministério da Saúde de 22/10/2018). Nesse protocolo, não há previsão sobre o tratamento de pacientes com a doença em outros estágios.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Patisiran

Laboratório: Alnylam

Marca Comercial: Onpattro

Apresentação: Ampola com 10mg/5mL

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Patisiran

Dose Diária Recomendada: 0,3mg/kg 3/3sem

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Patisiran

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O patisiran é um medicamento que consiste em uma sequência de RNA de interferência direcionada ao fígado que resulta na clivagem do RNA mensageiro do gene TTR, o que provoca diminuição da produção da proteína TTR tanto mutante quanto selvagem. Sua eficácia foi investigada no estudo APOLLO, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase 3 e multicêntrico que incluiu pacientes com PAF-TTR com mutação patogênica documentada, PND (Polyneuropathy Disability Score) até IIIb (o que inclui pacientes em estágios I e II) e NIS (Neuropathy Impairment Score) entre 5 e 130. Os pacientes foram randomizados para receber infusão intravenosa de patisiran 0,3mg/kg ou placebo a cada três semanas ao longo de 18 meses. O desfecho primário foi mudança na escala de sintomas modified Neuropathy Impairment Score+7 (mNIS+7) após 18 meses(5,6). Trata-se de uma medida composta por dados de exame físico e de exame neurofisiológico que avaliam disfunção neuropática motora, sensitiva e autonômica; varia entre 0 e 304, com valores mais elevados indicando maior acometimento. Para a versão não-modificada dessa escala, a Peripheral Nerve Society considerou uma diferença de pelo menos 2 pontos como clinicamente relevante, baseado na percepção do examinador(7). A escala utilizada no estudo incluiu mais itens e um valor mínimo para considerar a mudança como clinicamente relevante é desconhecida. Os desfechos secundários foram testados de forma hierarquizada, previamente definida, e consistiam em medidas de sinais e sintomas e de qualidade de vida. O estudo foi bem conduzido no sentido de minimizar os principais vieses sistemáticos, com geração da sequência de randomização, sigilo de alocação e cegamento adequados. Foi feito cálculo de tamanho amostral para detectar uma diferença de 37,3% no desfecho primário entre os grupos com poder de 90% e nível de significância de 5%. As análises de eficácia e segurança foram conduzidas por intenção de tratar modificada, incluindo todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento.

Foram incluídos 77 pacientes no grupo placebo e 148 no grupo patisiran; as perdas foram de 29% e 7% nesses grupos, respectivamente. Essa maior perda de seguimento no grupo controle deveu-se à progressão da doença, morte ou efeito adverso em 19% dos que descontinuaram e 45% não foram explicadas. A análise da distribuição das principais características demográficas e clínicas entre os grupos foi semelhante, com exceção de portadores do genótipo V30M do TTR, com 52% no grupo placebo e 38% no grupo intervenção. Em relação ao desfecho primário aos 18 meses, no grupo intervenção houve uma melhora de $6,0 \pm 1,7$ pontos e no grupo placebo uma piora de $28,0 \pm 2,6$ pontos, representando uma diferença de 34 pontos entre os grupos ($P < 0,001$). Esse efeito foi observado já aos 9 meses de acompanhamento e para todos os componentes da escala mNIS+7 e em todos os subgrupos, incluindo os portadores do genótipo V30M. Todos os desfechos secundários igualmente favoreceram a intervenção.

Em relação à segurança, houve mais reações leve a moderadas relacionadas à infusão no grupo intervenção e mais eventos adversos que levaram à descontinuação no grupo placebo. A

ocorrência geral de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver campo anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Patisiran

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O autor do processo tem diagnóstico de PAF-TTR confirmada por dois exames laboratoriais em estágio II e pleiteia receber patisiran com brevidade, sob risco de grave incapacidade e morte. Primeiramente, é importante salientar que se trata de um medicamento que não está aprovado na ANVISA, de maneira que seus potenciais riscos não foram avaliados pelo nosso órgão regulador. Em relação à brevidade do pedido e o risco de grave incapacidade e morte, devemos ponderar que a doença é crônica e lentamente progressiva, o que não justificaria a urgência alegada. Soma-se a isso o fato de que a evidência existente sobre a eficácia do patisiran, desconsiderando as limitações que iremos descrever abaixo, sustenta apenas um efeito sintomático, sem impacto na progressão dos estágios da doença ou mortalidade.

O autor já está em uso de um tratamento que retarda a progressão da doença, o diflunisal(4). Não há estudos comparativos entre esse medicamento e patisiran, de forma que não se pode concluir pela superioridade de um em relação ao outro. O médico assistente da parte autora alega que há necessidade da combinação dos dois medicamentos já nomeados. Entretanto, ao observar o protocolo do estudo APOLLO, vemos que o uso concomitante de diflunisal foi um critério de exclusão. O relatório publicado pelo CADTH vem ao encontro dessa observação e recomenda não utilizar a combinação dos dois medicamentos. Ainda, é necessário saber a evolução clínica do autor ao longo dos meses com o uso de diflunisal, idealmente mensurada pela escala mNIS+7; se a progressão de sua doença estabilizou, não haveria necessidade do uso de patisiran.

Em relação à eficácia do patisiran, temos um ensaio clínico em que o desfecho primário foi aferido pela escala mNIS+7, que aglutina diversas medidas oriundas do exame físico e neurofisiológico, com grande amplitude de variação e para a qual não há uma definição sobre qual seja o limiar para a relevância clínica e o impacto da sua variação no estágio da doença. Ainda, a escala de qualidade de vida Norfolk-QOL-DN, um dos desfechos secundários mais importante para os pacientes, também carece do mesmo problema quanto a definição de um valor mínimo para relevância clínica. Em relação às perdas, houve viés de atrito, com 29% de perda de seguimento no grupo placebo e 7% no grupo intervenção. Apesar de uma parcela das perdas no grupo placebo terem sido decorrentes da progressão da doença ou morte, quase metade delas não foram explicadas, o que poderia superestimar o efeito do tratamento. Podemos conjecturar que os pacientes com doença mais leve foram os que mais abandonaram o estudo, permanecendo aqueles com maior acometimento funcional, na esperança de obter benefício com o tratamento. Existe incerteza sobre a segurança do medicamento a longo prazo, o que se torna mais relevante quando consideramos que se trata de uma classe de medicamento com mecanismo de ação inédito. O protocolo do estudo fez uso de pré-medicação com corticosteroides, cujos efeitos adversos, especialmente a longo prazo, podem levantar preocupação ainda em relação à segurança.

Por fim, cabe colocar em perspectiva os benefícios e riscos esperados em relação ao alto custo

do tratamento. As análises de custo-efetividade das agências de países de alta renda, como o Reino Unido e o Canadá, apontaram um custo por QALY ganho além do usual e recomendam o uso condicionado a acordo comercial e redução de preço.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

- Referências bibliográficas:**
1. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):152–8.
 2. Benson MD, Teague SD, Kovacs R, Feigenbaum H, Jung J, Kincaid JC. Rate of progression of transthyretin amyloidosis. *Am J Cardiol [Internet]*. 2011 Jul 15 [cited 2019 Oct 4];108(2):285–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914911012811>
 3. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29 Suppl 1:S14-26.
 4. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy. *JAMA [Internet]*. 2013 Dec 25 [cited 2019 Oct 2];310(24):2658. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368466>
 5. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol [Internet]*. 2017 Dec 11 [cited 2019 Oct 3];17(1):181. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28893208>
 6. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V., et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med [Internet]*. 2018 Jul 5 [cited 2019 Oct 3];379(1):11–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29972753>
 7. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus report of the peripheral nerve society. *Ann Neurol [Internet]*. 1995 Sep [cited 2019 Oct 3];38(3):478–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7668839>
 8. Alnylam Pharmaceuticals I. Onpattro (patisiran) [Internet]. Food and Drug Administration website; [cited 2019 Oct 4]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210922s000lbl.pdf
 9. NICE. Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis [ID1279] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2018 [cited 2019 Apr 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/evidence/final-evaluation-determination-committee-papers-1-pdf-6894826238>
 10. NICE. Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis [HST10] [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2019 [cited 2019 Apr 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10>
 11. CADTH. PATISIRAN (ONPATTRO – ALNYLAM NETHERLANDS BV) [Internet]. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. 2019 [cited 2019 Oct 4]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598_Onpattro - CDEC Final Recommendation July 29%2C 2019 for posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598_Onpattro_-_CDEC_Final_Recommendation_July_29%2C_2019_for_posting.pdf)
 12. CADTH. Patisiran(Onpattro) [Internet]. CADTH Pharmacoeconomic Review 2019 [cited 2019 Oct 4]. Available from:

Report. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0598-onpattro-pharmacoeconomic-review-report.pdf>

NatJus Responsável: TelessaudeRS/UFRGS

Instituição Responsável: TelessaudeRS/UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Custo

O médico assistente prescreveu a dose de 24,6mg a cada três semanas de maneira contínua, a mesma preconizada pela bula do FDA(8). Cada ampola contém 10mg do medicamento, sendo necessária três ampolas por aplicação; o excedente não pode ser reaproveitado. A parte-autora apresenta dois orçamentos, sendo o de menor custo R\$ 206.263,00 para três ampolas (por aplicação), o que implicaria em um custo anual de R\$ 3.588.976,20.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido publicou relatório em dezembro de 2018 não recomendando o uso de patisiran para tratamento da PAF-TTR com o argumento de que a análise econômica demonstrou custo-efetividade muito além daquela usualmente recomendada para tecnologias altamente especializadas(9). Esse relatório foi atualizado em agosto de 2019, dessa vez recomendando o uso do medicamento em pacientes com estágio I e II, condicionado a acordo comercial com a companhia(10). A custo-efetividade estimada foi de £80.730 a £125.256 por QALY ganho. Apesar de reconhecer ser um nível além daquele usualmente admitido, considerou a raridade e a gravidade da condição, os potenciais benefícios a longo prazo (ainda não demonstrados) e a natureza inovadora do tratamento.

A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá publicou um relatório em julho deste ano recomendando o uso de patisiran em PAF-TTR estágio I e II que não estivesse em uso de outros medicamentos com RNA de interferência ou estabilizadores de transtirretina (diflunisal, por exemplo), condicionado à redução de preço(11). Publicou ainda um relatório de farmacoeconomia estimando uma razão incremental de custo-efetividade de CA\$4.818.778 por QALY, muito além do limite de CA\$50.000,00 por QALY utilizado como limiar no Canadá (12). Recomendou uma diminuição de 98% no custo do medicamento.

Não encontramos menção ao patisiran nos sites da Therapeutic Goods Administration do The Pharmaceutical Benefits Scheme da Austrália (consulta realizada em 04/10/2019).