

Nota Técnica 62994

Data de conclusão: 03/02/2022 10:08:21

Paciente

Idade: 78 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 62994

CID: E85.1 - Amiloidose heredofamiliar neuropática

Diagnóstico: Amiloidose heredofamiliar neuropática

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PATISIRANA SÓDICA

Via de administração: EV

Posologia: patisirana sódica 10 mg 3 frascos/3 semanas. Aplicar 0,3 mg/kg, via endovenosa, a cada 3 semanas, sendo o mínimo de 24 semanas de tratamento. O peso atual do paciente é de 70 kg, sendo a dose total de aplicação de 21 mg.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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: PATISIRANA SÓDICA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: transplante de fígado e tafamidis meglumina

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PATISIRANA SÓDICA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PATISIRANA SÓDICA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PATISIRANA SÓDICA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A patisirana 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 patisirana 0,3 mg/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 patisirana; as perdas foram de 29% e 7% nestes 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.

Posteriormente foram publicados os resultados da avaliação de qualidade de vida deste mesmo estudo (8). Aos 18 meses, em comparação com o placebo, o patisirana melhorou diversos escores que foram utilizados para avaliar a qualidade de vida dos pacientes. Além

disso, os pacientes tratados com placebo experimentaram rápida deterioração da qualidade de vida.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora dos sintomas da doença e da qualidade de vida, em comparação com placebo

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

Conclusão

Tecnologia: PATISIRANA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de patisirana em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar foi avaliado em um único ensaio clínico que demonstrou benefício na 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. Ademais, estes resultados foram observados em comparação com placebo e não em comparação com medicamentos ativos, com o tafamidis meglumina (alternativa disponível no SUS).

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. 2011 Jul 15;108(2):285–9. Disponível em <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. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Polineuropatia_Amiloidotica_Familiar_2018.pdf
5. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, Gollob J, Coelho T. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. BMC Neurol. 2017 Sep 11;17(1):181.
6. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnaw AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):11-21.
7. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus report of the peripheral nerve society. Ann Neurol 1995 Sep;38(3):478-82.
8. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HH, Schilling M, Yamashita T, Labeyrie C, Brannagan TH 3rd, Ajroud-Driss S, Gorevic P, Kristen AV, Franklin J, Chen J, Sweetser MT, Wang JJ, Adams D. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Amyloid. 2020 Sep;27(3):153-162.
9. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/evidence/final-evaluation-determinationcommittee-papers-1-pdf-6894826238>
10. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10>
11. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - CADTH. PATISIRAN (ONPATTRO — ALNYLAM NETHERLANDS BV). Disponível em <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598>
12. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - CADTH. Patisiran(Onpattro). CADTH Pharmacoeconomic Review. Disponível em

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de polineuropatia amiloidótica familiar, com diagnóstico em setembro de 2020. Esse diagnóstico é suportado por alterações clínicas, exame de eletroneuromiografia e exame genético. De acordo com o laudo mais recente do médico assistente, o paciente encontra-se em estágio I da doença, o que significa acometimento neuropático leve, com capacidade para deambular sem auxílio, porém com possível progressão para estágio II (necessidade de auxílio para deambular).

A polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF- TTR) é uma doença genética neurodegenerativa lentamente progressiva, incapacitante e irreversível. Além da grave incapacidade ao longo da evolução da doença, a PAF-TTR costuma ser fatal entre 5 e 15 anos após o início dos sintomas (1,2). Por se tratar de uma doença rara e que muitas vezes não é adequadamente diagnosticada, no Brasil não há dados sobre a sua prevalência. É uma forma de amiloidose hereditária autossômica dominante causada por mutações no gene da transtirretina (TTR) (3). Como consequência da mutação, ocorre a produção de proteínas mal dobradas que desestabilizam a estrutura tetramérica da transtirretina (TTR) e acabam por se agregar na forma de fibrilas amiloides. A apresentação clínica pode ser a de uma polineuropatia sensório-motora, neuropatia focal, disfunção autonômica e/ou acometimento cardíaco.

O tratamento da PAF-TTR é complexo e requer medidas específicas para o controle da progressão da amiloidogênese sistêmica, além de terapia direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose. O transplante de fígado tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais, pela remoção do principal sítio de produção de qualquer TTR, mutada ou não. Com a substituição do fígado, espera-se que não haja progressão da doença. O uso de tafamidis meglumina é recomendado para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR (4).