Nota Técnica 276574

Data de conclusão: 28/10/2024 14:49:24

Paciente

Idade: 38 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Gramado/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 276574

CID: E74.8 - Outros distúrbios especificados do metabolismo de carboidratos

Diagnóstico: Outros distúrbios especificados do metabolismo de carboidratos.

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: LUMASIRANA SÓDICA

Via de administração: SC

Posologia: lumasirana 189 mg/ml - administrar 1 ampola/mês por três meses, seguido de duas ampolas a cada três meses por tempo indeterminado.
Administrar 2 ampolas por via subcutânea 1x/mês, por 3 meses.
A partir do mês seguinte, manter duas ampolas por via subcutânea a cada três meses, por tempo indeterminado.

Uso contínuo? -

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: LUMASIRANA SÓDICA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Estratégias sintomáticas e paliativas, incluindo piridoxina (vitamina B6), hemodiálise e transplante de órgãos cuja função esteja comprometida pelo depósito de oxalato.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LUMASIRANA SÓDICA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LUMASIRANA SÓDICA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LUMASIRANA SÓDICA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A lumasirana é um RNA de interferência de cadeia dupla (siRNA) que reduz os níveis da enzima glicolato oxidase (GO). Os níveis reduzidos de enzimas GO reduzem a quantidade de glioxilato disponível, um substrato para a produção de oxalato. Isso resulta na redução dos níveis de oxalato urinário e plasmático, a causa subjacente das manifestações da doença em pacientes com HP1. Como a enzima GO está a montante da enzima deficiente alanina: glioxilato aminotransferase (AGT) que causa HP1, o mecanismo de ação da lumasirana é independente da mutação responsável pelo estabelecimento da condição no paciente (9).
Os estudos pivotais que avaliaram o uso da lumasirana sódica no tratamento da HP1 foram os estudos “ILLUMINATE”, com resultados publicados a partir de 2021.
O ILLUMINATE-B (N = 18) é um ensaio de braço único que incluiu pacientes com idade inferior a 6 anos (10). O estudo ILLUMINATE-C (N = 21) também é um estudo de braço único, que incluiu pacientes de todas as idades (adultos e crianças) que tinham uma TFGe de 45 mL/min/1,73m2 ou inferior (11). Em ambos os estudos, o desfecho primário foi a alteração percentual na excreção urinária de oxalato desde o início até o sexto mês de acompanhamento, e ambos evidenciaram reduções diferentes de zero (ressalta-se, tratam-se de estudos não comparados).
Já o estudo ILLUMINATE-A é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e duplo cego (12). O estudo randomizou 39 pacientes com diagnóstico de HP1 e 6 ou mais anos de idade para receber lumasirana (n=26) ou placebo (n=13). O desfecho primário foi a diferença percentual da excreção urinária de oxalato após seis meses de tratamento, em relação à excreção apresentada pelos indivíduos ao início do estudo. Como desfechos secundários, avaliou-se a diferença percentual do oxalato sérico aos seis meses em relação ao início do estudo, e a proporção de pacientes que apresentavam excreção urinária de oxalato correspondente a até 1,5 vezes o limite considerado normal.
A diferença média na alteração na excreção urinária de oxalato em 24 horas entre os grupos lumasirana e placebo foi de -53,5 pontos percentuais (P<0,001), com uma redução no grupo lumasirana de 65,4% e um efeito observado logo no primeiro mês. As diferenças entre grupos para todos os desfechos secundários testados foram significativas: a diferença na variação percentual do nível plasmático de oxalato (lumasirana menos placebo) foi de -39,5 pontos percentuais (P<0,001). No grupo lumasirana, 84% dos pacientes tiveram excreção urinária de oxalato em 24 horas não superior a 1,5 vezes o limite superior da faixa normal no sexto mês, em comparação com 0% no grupo placebo (P<0,001).
Como eventos adversos, foram notificadas apenas reações ligeiras e transitórias no local da injeção em 38% dos doentes tratados com lumasirana.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total

1º ANO DE TRATAMENTO

Lumasirana sódica 189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,5 ML	14	R$ 486.781,36	R$ 6.814.939,04

A PARTIR DO 2º ANO DE TRATAMENTO

Lumasirana sódica 189 MG/ML SOL INJ SC CT FA VD TRANS X 0,5 ML	12	R$ 486.781,36	R$ 5.841.376,32

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta à tabela CMED em janeiro de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo do medicamento pleiteado para o primeiro ano de uso e para anos subsequentes.

Estão disponíveis avaliações de incorporação de tecnologia, para o uso de lumasirana no tratamento da HP1, pelas agências de avaliação de tecnologia do Canadá (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH) e da Inglaterra (National Institute for Health and Care Excellence, NICE). Ambas foram publicadas em 2023 e consideraram como evidência clínica resultados eminentemente derivados dos estudos acima descritos nesta nota técnica.

Segundo relatório do NICE, o comitê responsável reconheceu as limitações da base de evidências, mas concluiu que eram apropriadas para a tomada de decisões dada a raridade da condição. Foi considerado que, pelas evidências diretas, lumasirana seria eficaz na redução dos níveis de oxalato em comparação com o tratamento padrão isolado, e que o tratamento provavelmente afetaria a qualidade de vida relacionada à saúde, embora não estivesse claro quão grande seria esse efeito.

A partir dessa evidência direta foi desenvolvido pela fabricante um modelo de Markov, simulando a progressão em estágios de doença renal (uma vez que não existe classificação específica sobre progressão de HP1) e assumindo que essa progressão da doença renal depende de alterações nos níveis plasmáticos de oxalato ao longo do tempo. Como resultados, as estimativas de custo-efetividade foram consideradas incertas; nas análises principais aceitas pelo comitê, estima-se razão de custo efetividade incremental (RCEI) de cerca de £200.000 por QALY ganho (as RCEI exatas não foram publicadas por serem consideradas confidenciais, uma vez que envolvem desconto no preço do fármaco). Como conclusões finais, o comitê considerou que é provável que a lumasirana proporcione benefícios clínicos importantes para pessoas com HP1 e que, considerando desconto confidencial acordado com o fabricante, que trata-se de doença rara e com uma “necessidade não atendida” de tratamento, o fármaco seria considerado um uso apropriado dos recursos do NHS (sistema público inglês) no contexto de um serviço altamente especializado (13).

O relatório do CADTH considerou que um ensaio clínico demonstrou que redução dos níveis de oxalato urinário de 24 horas em pacientes com 6 anos ou mais em comparação com o placebo; e que dois ensaios clínicos (não comparados) forneceram evidências de redução dos níveis de oxalato urinário e plasmático em pacientes com idade inferior a 6 anos e em pacientes com doença renal com ou sem hemodiálise. Dessa forma, a agência entendeu que lumasirana pode atender algumas das necessidades identificadas pelos pacientes, como a redução da formação de oxalato, mas que faltavam evidências que sugerissem que o fármaco pudesse de fato prevenir cálculos renais, doença renal em estágio terminal, e necessidade de transplante de órgãos. O demandante (fabricante da medicação) apresentou modelo de custo-utilidade, de Markov, que foi depois reanalisado pela equipe do CADTH (a equipe técnica considerou as estimativas de redução de progressão da doença renal inicialmente apresentadas como “muito otimistas”). Como conclusões, temos que a RCEI para lumasirana seria de de US$2.165.926 por QALY ganho quando comparado com o manejo clínico estabelecido, e que seria necessária uma redução de preço de pelo menos 95% no preço do medicamento para que o lumasirana pudesse atingir uma RCEI de US$50.000 por QALY ganho.
Não estão disponíveis avaliações na perspectiva do cenário brasileiro.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução nos níveis plasmáticos e na excreção urinária de oxalato; uma vez que o acúmulo de oxalato nos tecidos está diretamente relacionado aos agravos da HP1, essa redução possivelmente afeta a progressão da doença.

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

Conclusão

Tecnologia: LUMASIRANA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência consistente de que o tratamento com lumasirana reduz níveis séricos e de excreção urinária de oxalato. Uma vez que o acúmulo de oxalato é o principal mecanismo de dano da HP1, é razoável estimar que o tratamento possa ter impacto clínico; no entanto, no momento não existe evidência direta de que o fármaco reduza incidência de doença renal em sua fase final ou a necessidade de transplantes.
Trata-se de fármaco que acarreta elevado impacto orçamentário mesmo para uso em caso isolado, circunstância na qual seria esperado alta correspondência entre evidência de benefícios e custo do tratamento - o que entendemos não estar presente, com a evidência atualmente disponível, no cenário em tela. Mesmo fazendo uma leitura otimista dos achados atuais da literatura, é razoável estimar que o fármaco apresente relação de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para doença rara, de alto impacto clínico. No entanto, frente às incertezas quanto ao impacto clínico do tratamento pleiteado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se

impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Salido EC, Li XM, Lu Y, Wang X, Santana A, Roy-Chowdhury N, Torres A, Shapiro LJ, Roy-Chowdhury J. Alanine-glyoxylate aminotransferase-deficient mice, a model for primary hyperoxaluria that responds to adenoviral gene transfer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:18249–18254. doi: 10.1073/pnas.0607218103. Cited: in: : PMID: 17110443.
2. Danpure CJ, Jennings PR. Peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase deficiency in primary hyperoxaluria type I. FEBS Lett. 1986;201:20–24. doi: 10.1016/0014-5793(86)80563-4. Cited: in: : PMID: 3709805.
3. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Rohlinger AL, Olson JB, Milliner DS. International registry for primary hyperoxaluria. Am J Nephrol. 2005;25:290–296. doi: 10.1159/000086360. Cited: in: : PMID: 15961949.
4. Mandrile G, van Woerden CS, Berchialla P, Beck BB, Acquaviva Bourdain C, Hulton S-A, Rumsby G, OxalEurope Consortium. Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. Kidney Int. 2014;86:1197–1204. doi: 10.1038/ki.2014.222. Cited: in: : PMID: 24988064.
5. Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vaughan LE, Olson JB, Seide BM, Meek AM, Cogal AG, Lieske JC, Milliner DS, et al. Predictors of Incident ESRD among Patients with Primary Hyperoxaluria Presenting Prior to Kidney Failure. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:119–126. doi: 10.2215/CJN.02810315. Cited: in: : PMID: 26656319.
6. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, Lieske JC, Milliner DS, Harris PC, Rare Kidney Stone Consortium. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. J Am Soc Nephrol. 2015;26:2559–2570. doi: 10.1681/ASN.2014070698. Cited: in: : PMID: 25644115.
7. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, Fargue S, Groothoff J, Harambat J, Hoppe B, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:1729–1736. doi: 10.1093/ndt/gfs078. Cited: in: : PMID: 22547750.
8. Illies F, Bonzel K-E, Wingen A-M, Latta K, Hoyer PF. Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type 1. Kidney Int. 2006;70:1642–1648. doi: 10.1038/sj.ki.5001806. Cited: in: : PMID: 16955107.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMED. Parecer Público de Avaliação do Medicamento OXLUMO (lumasirana sódica). 2021. Report No.: R1. .
10. Hayes W, Sas DJ, Magen D, Shasha-Lavsky H, Michael M, Sellier-Leclerc A-L, Hogan J, Ngo T, Sweetser MT, Gansner JM, et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. Pediatr Nephrol. 2023;38:1075–1086. doi: 10.1007/s00467-022-05684-1. Cited: in: : PMID: 35913563.
11. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, Lieske JC, Frishberg Y, Simkova E, Sellier-Leclerc A-L, Devresse A, Guebre-Egziabher F, Bakkaloglu SA, et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. Am J Kidney Dis. 2023;81:145-155.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.05.012. Cited: in: : PMID: 35843439.
12. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, Deschênes G, Shasha-Lavsky H, Saland JM, Van't Hoff WG, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for

Primary Hyperoxaluria Type 1. N Engl J Med. 2021;384:1216–1226. doi: 10.1056/NEJMoa2021712. Cited: in: : PMID: 33789010.
13. NICE. Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1 | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2023 [cited 2024 Jan 30]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/hst25/.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de hiperoxalúria primária tipo 1, apresentando urolitíase (pedras nos rins) recorrente, nefrocalcinose (deposição de cristais de cálcio e fosfato no tecido renal), insuficiência renal crônica e oxalose sistêmica (deposição de cristais de oxalato) acometendo diversos órgãos e tecidos a exemplo do coração, olhos, ossos e pele. Foi encaminhada para avaliação junto à equipe de transplantes, pretendendo sua entrada na fila de transplante simultâneo de fígado e rim. Contudo, é descrito em laudo que a parte autora tem hipersensibilidade contra antígenos HLA, o que significa dizer que a mesma detém força imunológica suficiente para rejeitar 98% dos doadores de órgãos que possam surgir, comprometendo o sucesso do transplante pretendido. Encontra-se em uso de piridoxina e em regime de hemodiálise. Complementarmente, foi prescrito uso continuado do fármaco lumasirana sódica, pleiteado em processo, como alternativa ao transplante hepático. A médica assistente propõe que, caso o tratamento contínuo com a tecnologia pleiteada não seja possível, que este seja utilizado como “terapia ponte”, ou seja, que este seja oferecido à paciente enquanto a mesma aguarda pelo transplante simultâneo de fígado e rim, com objetivo de evitar a progressão da condição neste período.
A Hiperoxalúria Primária tipo 1 (HP1) é uma doença genética rara e progressiva com manifestações clínicas debilitantes e potencialmente fatais devido ao aumento da produção hepática de oxalato. Trata-se de defeito metabólico que resulta em deficiência de uma enzima do fígado, a alanina-glioxilato aminotransferase (AGT), que converte o glioxilato (precursor do oxalato) em glicina (1,2). Quando a atividade da AGT é diminuída, ou ausente, o glioxilato é oxidado em oxalato, levando ao aumento dos níveis plasmáticos de oxalato. O excesso de oxalato resulta no acúmulo progressivo nas vias urinárias e tecido renal causando cálculos renais, nefrocalcinose, doença renal crônica ou (se os níveis plasmáticos de oxalato aumentarem suficientemente) oxalose sistêmica com deposição de oxalato em tecidos, causando acometimento cardíaco (Hipertrofia de ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca), depósitos oculares, depósitos nos ossos levando a osteodistrofia pelo oxalato, infiltração da medula óssea, neuropatia periférica e deposição nas raízes dos dentes.como ossos, retina, coração e pele (3,4).
A condição pode permanecer sem diagnóstico ou diagnosticada incorretamente durante anos. Ao analisar um registro de pacientes europeus identificou-se que 43% dos pacientes que receberam diagnóstico de HP1 já tinham doença renal em estágio terminal no momento do diagnóstico e que 14% dos pacientes evoluíram para óbito com uma idade média de morte de apenas 15,5 anos por doença renal crônica (4).
Os níveis de oxalato urinário no HP1 são um determinante primário da progressão para doença renal crônica terminal. Portanto, o manejo do HP1 é direcionado para reduzir os níveis de oxalato urinário sempre que possível. O tratamento é paliativo e pretende retardar o declínio progressivo da função renal e avanço de sequelas trazidas pela doença (4–6). São indicadas modificações de estilo de vida, como a elevação do débito urinário pelo aumento da ingesta

hídrica (acima de 3 litros por metro quadrado de área corporal por dia), e uso de inibidores de cristalização, como o citrato, que aumenta a solubilidade do oxalato de cálcio na urina, reduzindo a precipitação do mesmo, além de medicamentos que minimizem a deposição de oxalato de cálcio no tecido renal, a exemplo da vitamina B6 (piridoxina) (4,7).

O transplante de rim e fígado pode ser indicado para casos avançados cujo comprometimento desses órgãos seja grave e comprometa sua função; todavia, esta não é uma estratégia curativa, e resta contra-indicada quando a taxa de deposição tecidual de oxalato for muito acelerada. Nos casos em que já se estabeleceu a insuficiência renal crônica, recomenda-se terapia renal substitutiva, na modalidade de hemodiálise ou diálise peritoneal (8).