

Brasília, DF | Março de 2023

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 800

**Patisirana** no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do Relatório**

**CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – CCATES/UFMG**

Álex Bruno do Nascimento Martins

Ariane Lopes André

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos

Isabela Cristina Menezes de Freitas

Ludmila Peres Gargano

Luila Clicia Moura Henriques

Marcus Carvalho Borin

Roberto Lúcio Muniz Júnior

Augusto Afonso Guerra Júnior

Juliana Álvares-Teodoro

Francisco de Assis Acurcio

### **Monitoramento do horizonte tecnológico**

**COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS**

Thaís Conceição Borges

### **Perspectiva do paciente**

**COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS**

Clarice Moreira Portugal

### **Análise qualitativa da consulta pública**

Clarice Moreira Portugal – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

### **Revisão**

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Vania Cristina Canuto dos Santos - DGITS/ SECTICS /MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## TABELA

Tabela 1. Características dos estudos incluídos neste parecer .....	27
Tabela 2. Estratificação dos pacientes conforme Escala de comprometimento neuropático (NIS) na linha de base .....	32
Tabela 3. Perfil de evidências sobre a eficácia e efetividade do tratamento de pacientes com ATTRh, com patisirana comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE .....	44
Tabela 4. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 97/2022, de acordo com a origem.....	72
Tabela 5. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 97/2022, no formulário técnico-científico.	72
Tabela 6. Caracterização geral dos respondentes que participaram com contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 97/2022. ....	79

## QUADRO

Quadro 1. Estágio da ATTRh de acordo com a gravidade dos sintomas .....	15
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	19
Quadro 3. Preço da tecnologia proposto pelo demandante .....	21
Quadro 4. Custo do tratamento com patisirana.....	21
Quadro 5. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante .....	23
Quadro 6. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista ....	24
Quadro 7. Estudos incluídos por meio da atualização da busca .....	26
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante .....	49
Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina .....	66
Quadro 10. Argumentos favoráveis à incorporação do patisirana no SUS presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP nº 97/2022.....	81
Quadro 11. Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 97/2022 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada. ....	82

## FIGURA

Figura 1. Silenciamento gênico utilizando RNAs de fita dupla .....	17
--	----

Figura 2. Modificações químicas estruturais que conferem maior estabilidade aos siRNAs .....	18
Figura 3. Esquema da das fitas sense e anti-sense do patisirana .....	18
Figura 4. Reações adversas relatadas para pacientes em uso do patisirana 0,3 mg/Kg .....	20
Figura 5. Questão estruturada no formato PICO (Tabela 1 do dossiê do demandante) .....	22
Figura 6. Fluxograma da nova seleção de estudos .....	25
Figura 7. Variação média de mNIS+7 em relação à linha de base .....	32
Figura 8. Média dos quadrados mínimos da mudança de mNIS+7 .....	33
Figura 9. Média dos quadrados mínimos da mudança de mNIS+7 em diferentes segmentos .....	34
Figura 10. Classificação da certeza da evidência apresentada pelo demandante .....	43
Figura 11. Avaliação do risco de viés do demandante dos desfechos do estudo APOLLO pelo RoB 2.0 .....	46
Figura 12. Avaliação do risco de viés em estudos clínicos experimentais (RoB 2.0) .....	47
Figura 13. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico fase 2 pelo ROBINS-I .....	47
Figura 14. Avaliação do risco de viés em estudos observacionais (ROBINS-I) para o desfecho qualidade de vida (Norfolk QoL-DN) .....	48
Figura 15. Avaliação do risco de viés em estudos observacionais (ROBINS-I) para o desfecho eventos adversos .....	48
Figura 16. Esquema do modelo de Markov .....	51
Figura 17. Características basais da população do modelo na análise do caso-base (Tabela 12 do dossiê do demandante). .....	52
Figura 18. Parâmetros para a regressão dos valores de qualidade de vida (Tabela 23 do dossiê do demandante). .....	53
Figura 19. Valores de utilidade aplicados ao modelo (Tabela 24 do dossiê do demandante) .....	54
Figura 20. Alteração EQ-5D-5L no estudo APOLLO na população com intenção de tratar .....	54
Figura 21. Análise de custos de utilização de recursos para cada estado de saúde (Tabela 27 do dossiê do demandante). .....	55
Figura 22. Custos unitários dos eventos adversos (Tabela 28 do dossiê do demandante) .....	56
Figura 23. Razão de custo-efetividade incremental no caso base de patisirana versus BSC (Tabela 31 do dossiê do demandante) .....	56
Figura 24. Parâmetros de utilidade aplicados à análise de sensibilidade univariada de acordo com o demandante .....	57
Figura 25. Diagrama de tornado da comparação patisirana versus BSC – modo de compra no mercado nacional .....	58
Figura 26. Diagrama de tornado da comparação patisirana versus BSC – modo de importação direta .....	58
Figura 27. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de patisirana versus BSC – modelo de compra no mercado nacional .....	59
Figura 28. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de patisirana versus BSC – modelo de importação direta .....	59

Figura 29. Estimativa de pacientes não responsivos ao tratamento com tafamidis via DataSUS e por estimativa epidemiológica (Tabela 41 do dossiê do demandante).....	62
Figura 30. Número de pacientes elegíveis por ano na AIO (Tabela 43 do dossiê do demandante).....	62
Figura 31. Custos associados ao transplante hepático (Tabela 48 do dossiê do demandante).....	63
Figura 32. Distribuição de pacientes no cenário atual sem patisirana (Tabela 44 do dossiê do demandante).....	64
Figura 33. Estimativa de difusão da tecnologia cenário futuro – caso base (Tabela 45 do dossiê do demandante).....	64
Figura 34. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de patisirana (Tabela 49 do dossiê do demandante) .....	64
Figura 35. Dados de utilidade fixas coletados no 18º mês do estudo APOLLO.....	77
Figura 36. Razão de custo-efetividade incremental considerando o novo preço proposto. ....	78
Figura 37. Razão de custo-efetividade incremental a partir da nova proposta comercial.....	78
Figura 38. Impacto orçamentário a partir da nova proposta comercial.....	79
Figura 39. Frequência de outros medicamentos para tratamento de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com os quais os participantes da CP nº 97/2022 reportaram ter tido experiência. ....	83
Figura 40. Mapa temático acerca dos resultados da Consulta Pública nº 97/2022 - Patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. ....	85

## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO .....	10
2.	CONFLITO DE INTERESSES.....	10
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	11
4.	INTRODUÇÃO .....	14
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	14
4.2.	Tratamento recomendado.....	15
4.3.	Tecnologia de silenciamento gênico utilizando RNAi (RNA interferente) .....	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	19
5.1.	Preço proposto para incorporação .....	20
5.2.	Custo do tratamento.....	21
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	22
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante .....	22
6.2	Nova busca de evidências.....	24
6.3	Evidência clínica .....	25
6.3.1	Descrição dos estudos incluídos .....	29
6.3.2	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	32
6.4	Certeza geral da evidência .....	42
6.5	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	48
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	49
7.1	Avaliação econômica .....	49
7.1.1.	Descrição do modelo .....	50
7.1.2.	Parâmetros clínicos e de efetividade.....	52
7.1.3.	Custos .....	54
7.1.4.	Resultados.....	56
7.1.5.	Resultados da análise de sensibilidade univariada.....	57
7.1.6.	Resultados da análise de sensibilidade probabilística .....	58

7.1.7. Considerações sobre a análise de custo-efetividade.....	59
7.2. Impacto orçamentário .....	61
7.2.1. Estimativa da população elegível .....	61
7.2.2. Custos .....	63
7.2.3. Market Share .....	63
7.2.4. Resultados.....	64
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	65
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	65
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	67
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	67
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	70
13. CONSULTA PÚBLICA .....	71
14. COMPARAÇÃO ENTRE AS TECNOLOGIAS PATISIRANA E INOTERSENA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM AMILOIDOSE HEREDITÁRIA RELACIONADA À TRANSTIRRETINA (ATTRh) COM POLINEUROPATHIA EM ESTÁGIO 2 OU QUE APRESENTEM RESPOSTA INADEQUADA A TAFAMIDIS .....	89
15. RECOMENDAÇÃO FINAL.....	89
ANEXO – Parecer técnico-científico.....	91
REFERÊNCIAS .....	118

## 1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 15/09/2022 pela Specialty Pharma Goiás LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis, visando avaliar sua incorporação no SUS.

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Patisirana (Onpattro®).

**Indicação:** *Aprovada pela Anvisa:* Tratamento de adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 1 ou 2.

**Proposta pelo demandante:** Pacientes adultos diagnosticados com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada ao tafamidis.

**Demandante:** Specialty Pharma Goiás LTDA.

**Introdução:** Amiloidose hereditária relacionada a transtirretina é uma doença genética rara autossômica dominante, multissistêmica, progressiva e potencialmente fatal. Após o diagnóstico deve ser determinado o estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas (Estágio 0 a III), sendo o estágio III o de maior gravidade. Estima-se que a ATTRh afete cerca de 50 mil pessoas no mundo todo. No Brasil, não há dados epidemiológicos publicados sobre sua prevalência. Porém, observou-se um aumento no número de casos de ATTRh registrados no país. Atualmente, o único medicamento disponibilizado pelo SUS para tratar ATTRh é o tafamidis meglumina, indicado para pacientes adultos sintomáticos em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por ATTRh. O transplante hepático deve ser realizado apenas no estágio I da doença, em razão de não ser uma medida terapêutica curativa das lesões, que surgem nos estágios mais avançados da ATTRh.

**Pergunta:** O tratamento com patisirana é eficaz, efetivo e seguro para pacientes diagnosticados com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada ao tafamidis?

**Evidências clínicas:** Os estudos selecionados demonstram a eficácia do patisirana na redução da progressão neuropática da doença, evidenciada pela diminuição da pontuação na escala mNIS+7 após uso do medicamento por 18 meses. Foram relatadas melhorias na qualidade de vida dos pacientes em uso de patisirana, mensuradas pela redução da pontuação na escala Norfolk-QoL-DN. Ressalta-se que a maioria dos estudos não estratifica os pacientes de acordo com os estágios da ATTRh. Apenas a publicação do estudo APOLLO realizou análise por subgrupos e apresentou dados de eficácia clínica nos desfechos mNIS+7 e Norfolk-QoL-DN para indivíduos dos estágios 1 e 2. O patisirana também demonstrou ser eficaz na redução de NT-proBNP, um marcador relacionado ao estresse cardíaco. Foram demonstradas melhorias no estado nutricional dos pacientes em uso de patisirana por meio do aumento do índice de massa corporal (IMC) modificado. Foi observada uma boa tolerabilidade ao patisirana pelos pacientes que a utilizaram. A maioria dos eventos adversos foram classificados como leves ou moderados. Os estudos indicaram que a ocorrência de mortes é semelhante entre os grupos patisirana e placebo. A maioria dos óbitos estava relacionada a eventos cardíacos e não foram associadas ao uso de patisirana.

**Avaliação econômica:** A avaliação econômica foi realizada por meio de uma análise de custo-utilidade (ACU), em horizonte temporal de tempo de vida e na perspectiva do SUS, comparando patisirana com os melhores cuidados de suporte (em inglês, BSC). A ACU demonstrou que patisirana provê 10,24 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) incrementais e maior custo (R\$ 10,4 milhões), resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 1.017.540 por AVAQ ganho no modelo de aquisição centralizada da tecnologia com importação direta e de R\$ 1.293.260 para compra no mercado nacional. Observa-se que a estimativa dos valores de utilidade aplicados a cada estado de saúde é de difícil estimativa e poderia estar introduzindo vieses nos resultados. Por esse motivo optou-se por reportar a razão

de custo-efetividade incremental (RCEI) para os anos de vida ganhos. Com os 1,25 anos ganhos com o patisirana comparado ao BSC, a RCEI foi de R\$ 8.353.122 por ano de vida ganho no modelo de aquisição da tecnologia por importação direta, e de R\$ 10.616.543 pelo modelo de compra no mercado nacional.

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário utilizou os mesmos parâmetros clínicos e de custos da ACU e comparou os cenários com e sem a incorporação de patisirana ao SUS, em um horizonte de cinco anos. Para o modelo de compra da tecnologia no mercado nacional, o impacto orçamentário anual variou de R\$ 63,3 milhões a R\$ 177,0 milhões, totalizando R\$ 603,1 milhões em cinco anos. Para o modelo de aquisição por importação direta, o impacto em cinco anos foi estimado em R\$ 474,7 milhões.

**Experiências internacionais:** O NICE (Reino Unido) reconheceu a utilidade clínica do patisirana e emitiu parecer favorável para a incorporação do patisirana como opção para o tratamento da ATTRh com polineuropatia nos estágios 1 e 2, ressaltando que as evidências disponíveis apontam para melhora da qualidade de vida dos pacientes e benefícios a longo prazo. O SMC (Escócia) apresentou recomendação positiva para uso do patisirana no tratamento de pacientes adultos com ATTRh estágios 1 e 2, a partir da classificação de medicamento ultra órfão, considerando as evidências de melhora substancial na qualidade de vida como satisfatórias. O CADTH (Canadá) emitiu parecer favorável ao reembolso do patisirana no tratamento de pacientes adultos com ATTRh estágios 1 e 2, sem sintomas de cardiomiopatia grave e que não foram submetidos ao transplante de fígado.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram detectadas duas tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com ATTRh, com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis. Eplontersena e vutrisirana possuem o mesmo mecanismo de ação da patisirana (inibidor do gene TTR), estão em fase 3 de pesquisa clínica e ainda não foram registradas nas agências FDA, EMA e Anvisa.

**Considerações finais:** O uso do patisirana em pacientes com ATTRh demonstrou eficácia na redução da progressão neuropática da doença, evidenciada pela diminuição da pontuação na escala mNIS+7, melhorias na qualidade de vida mensuradas pela redução da pontuação na escala Norfolk-QoL-D e redução de NT-proBNP. O medicamento patisirana foi bem tolerado, sendo a maioria dos eventos adversos classificados como leves e moderados. A ACU demonstrou 10,24 AVAQ incrementais e maior custo (R\$ 10,4 milhões), resultando em uma RCUI de R\$ 1.017.540 por AVAQ ganho, considerando o modelo de aquisição por importação direta e R\$ 1.293.260 para compra no mercado nacional. A análise de impacto orçamentário utilizou os mesmos parâmetros clínicos e de custos da ACU e comparou os cenários com e sem a incorporação de patisirana ao SUS, em um horizonte de cinco anos. Para o modelo de compra no mercado nacional, o impacto orçamentário anual variou de R\$ 63,3 milhões a R\$ 177,0 milhões, totalizando R\$ 603,1 milhões em cinco anos. Para o modelo de aquisição centralizada por importação direta, o impacto em cinco anos foi de R\$ 474,7 milhões.

**Perspectiva do paciente:** A chamada pública de número 34/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 13/09/2022 a 23/09/2022 e nove pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, o participante descreveu as significativas melhorias advindas do uso do medicamento em avaliação, principalmente no que diz respeito aos ganhos motores.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros presentes na 114ª Reunião Ordinária, em 10 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis.

Considerou-se o custo anual do tratamento com patisirana, as incertezas quanto as utilidades aplicadas no modelo econômico e a razão de custo-utilidade incremental estimada.

**Consulta pública:** A Consulta Pública (CP) nº 97/2022 foi realizada entre os dias 21/12/2022 e 09/01/2023. Ao todo, foram recebidas 398 contribuições, sendo 61 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 337 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre as contribuições técnico científicas, foram identificados comentários sobre a eficácia do patisirana e o fato de não haver alternativas terapêuticas incorporadas ao SUS quando há falha ao tafamidis e em casos de ATTRh estágio 2. As referências que deram suporte a essas contribuições já fazem parte do Relatório submetido à consulta pública. O demandante submeteu uma nova proposta comercial oferecendo um desconto adicional de 7,1% frente aos 34,7% inicialmente ofertados na submissão inicial. O desconto final proposto é de 41,8% por frasco. Além da nova proposta comercial, a empresa apresentou uma proposta de Acordo de Risco Compartilhado. No acordo, a empresa se compromete a reembolsar custos com o tratamento nos últimos 12 meses dos pacientes cuja condição evoluir em gravidade, conforme classificação no estágio *Familial Amyloidotic Polyneuropathy* (FAP). Nas contribuições de experiência ou opinião, 322 (99,7%) participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, discordando, portanto, da recomendação preliminar da Conitec; e um (0,3%) participante foi desfavorável à incorporação. Os principais temas abordados nas contribuições de experiência ou opinião referiram-se a argumentos favoráveis à incorporação do patisirana no SUS, sobretudo no que diz respeito à sua comparação em termos de eficácia com outras alternativas terapêuticas, como o inotserena, o tafamidis meglumina e o transplante hepático.

**Comparação entre as demandas de patisirana e inotserena para ATTRh:** Concomitante a demanda do inotserena nonadecassódica, a Secretaria-Executiva da Conitec recebeu, em 15/09/2022, a demanda do medicamento patisirana para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. Foi realizada a análise comparativa da eficácia dos medicamentos a partir do resultado de ambos os ensaios clínicos randomizados (ECR) pivotais. Foi demonstrado que o patisirana é superior ao inotserena para os principais desfechos – avaliação da polineuropatia pelo escore mNIS+7, qualidade de vida pelo Norfolk QOL-DN, estado nutricional pelo IMC, e escore PND. Ambos os medicamentos apresentam bons resultados de segurança e necessidade de suplementação contínua de vitamina A. Apesar das diferenças entre as metodologias de avaliação econômica realizadas pelos demandantes, a comparação do resultado da razão de custo-efetividade incremental por ano de vida ganho ajustado pela qualidade (RCEI = R\$/AVAQ) favoreceu o patisirana. Na análise de impacto orçamentário, no cenário de importação direta, o inotserena apresentou valor acumulado em cinco anos de R\$ 321.897.058 e o patisirana de R\$ 287.428.722.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 116ª Reunião Ordinária, realizada no dia 14/03/2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis. Considerou-se a elevada razão de custo-efetividade incremental do patisirana e o impacto orçamentário estimado com a sua possível incorporação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 797/2023.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As amiloidoses são um grupo de doenças caracterizadas pelo depósito de fibras amiloides insolúveis em diversos tecidos e órgãos, podendo levar a manifestações clínicas progressivas<sup>1</sup>. No sistema nervoso as manifestações podem se dar na forma de demência e neuropatia. No coração e nos rins pode ocorrer cardiomiopatia e insuficiência renal, respectivamente.

A amiloidose por transtirretina (ATTR) é caracterizada pelo depósito extracelular de transtirretina (TTR), uma proteína tetramérica solúvel produzida principalmente no fígado, mas também no plexo coróide no cérebro e epitélio pigmentar da retina, que carrega retinol e tiroxina no sangue e líquido cefalorraquidiano<sup>1,2</sup>. A ATTR hereditária (ATTRh), que também é conhecida como polineuropatia amilóide familiar (PAF) ou doença de Corino de Andrade, é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante<sup>3</sup>.

A produção da proteína é mediada pelo gene TTR. Localizado no braço longo do cromossomo 18, o gene TTR contém um total de quatro éxons. As mutações do gene TTR são principalmente mutações missense, embora tenha sido descrita uma deleção completa de um gene. Mais de 130 mutações do gene TTR foram descritas e caracterizadas. A variante mais comum mundialmente da TTR associada à ATTRh é a mutação de substituição de valina para metionina na posição 30 (Val30Met)<sup>4,5</sup>.

A amiloidose é uma doença rara e sua epidemiologia é pouco avaliada<sup>6</sup>. Dados de 2022 mostram que a prevalência estimada da amiloidose primária sistêmica só na Europa era de 30 casos a cada 100.000 pessoas<sup>7</sup>. Sabe-se que a ATTR é a forma mais comum de amiloidose<sup>5</sup>. A doença é endêmica em países como Portugal (região Norte) e Suíça. Nesses países, a mutação Val30Met alcança uma frequência de 99% e 95% dos casos, respectivamente<sup>8,9</sup>.

Influenciada pela ancestralidade portuguesa, sabe-se que no Brasil a mutação também atinge importante frequência<sup>7,8</sup>. Em estudo realizado durante o final dos anos 1990 em um programa de transplante hepático do Brasil identificaram 49 pacientes acometidos pela ATTRh com mutação Val30Met. Na maioria das pessoas, o diagnóstico ocorreu após os quarenta anos e a maioria também tinha parentesco português<sup>4,9</sup>.

O diagnóstico é realizado por meio da avaliação dos sinais e sintomas clínicos, biópsia e testes genéticos. O diagnóstico pode ser facilitado pela presença de histórico familiar, manifestações neurológicas, como polineuropatia periférica simétrica, disfunção autonômica e identificação de variantes Val30Met no gene TTR<sup>10</sup>.

O estadiamento da doença é determinado por uma avaliação sistêmica ambulatorial dos pacientes, sendo o estadiamento de Coutinho o mais utilizado. O estadiamento proposto por Coutinho é divido em três estágios e classifica os pacientes de acordo com sua capacidade de deambulação. Outra classificação utilizada é o escore de pontuação de deficiência de polineuropatia (em inglês, *polyneuropathy disability score* - PND), dividido em estágios de I a IV (Quadro 1). Além disso, é recomendada a realização de avaliação sensitivo-motora utilizando o Escore de Comprometimento da Neuropatia (em inglês, *Neuropathy Impairment Score* - NIS)<sup>11</sup>. O questionário Norfolk Qualidade de Vida - Neuropatia Diabética (em inglês, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy* - Norfolk QOL-DN) é a principal ferramenta usada para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde e o funcionamento físico dos pacientes<sup>12</sup>.

**Quadro 1.** Estágio da ATTRh de acordo com a gravidade dos sintomas

Estágios de Coutinho*	Sintomas	PND
Estágio 0	Assintomático	-
Estágio I (Estágio Inicial)	Leve, ambulatorial, sintomas limitados aos membros inferiores	I. Distúrbios sensitivos nas extremidades, contudo a capacidade de deambulação encontra-se preservada.
		II. Dificuldade para deambulação, porém sem a necessidade de bengala
Estágio II (Estágio Intermediário)	Moderado, deterioração neuropática adicional, ambulatorial mas requer assistência	IIIa. Necessário uma bengala ou muleta para deambulação.
		IIIb. Necessário duas bengalas ou duas muletas para deambulação.
Estágio III (Estágio Avançado)	Grave, acamado/cadeira de rodas, com fraqueza generalizada	IV. Paciente confinado à cadeira de rodas ou cama.

\*Adaptado de Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. *Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases*. Amyloid and amyloidosis. 1980;88–98.

PND: escore de pontuação de deficiência de polineuropatia

Adaptado de Ministério da saúde 2018 (PCDT)<sup>13</sup>

## 4.2. Tratamento recomendado

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar aprovado pela Portaria Conjunta Nº 22, de 2 de outubro de 2018, apresenta a complexidade do tratamento e o divide em medicamentoso e não medicamentoso<sup>13</sup>.

Como tratamento não farmacológico, o PCDT cita o transplante de fígado com o objetivo de prevenir a formação de depósitos amiloídes adicionais. Como o fígado é o principal local de produção da proteína TTR, é esperada a interrupção da progressão da doença com a substituição do órgão. Além disso, indica que o transplante seja realizado no estágio 1 da ATTRh, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento<sup>13</sup>.

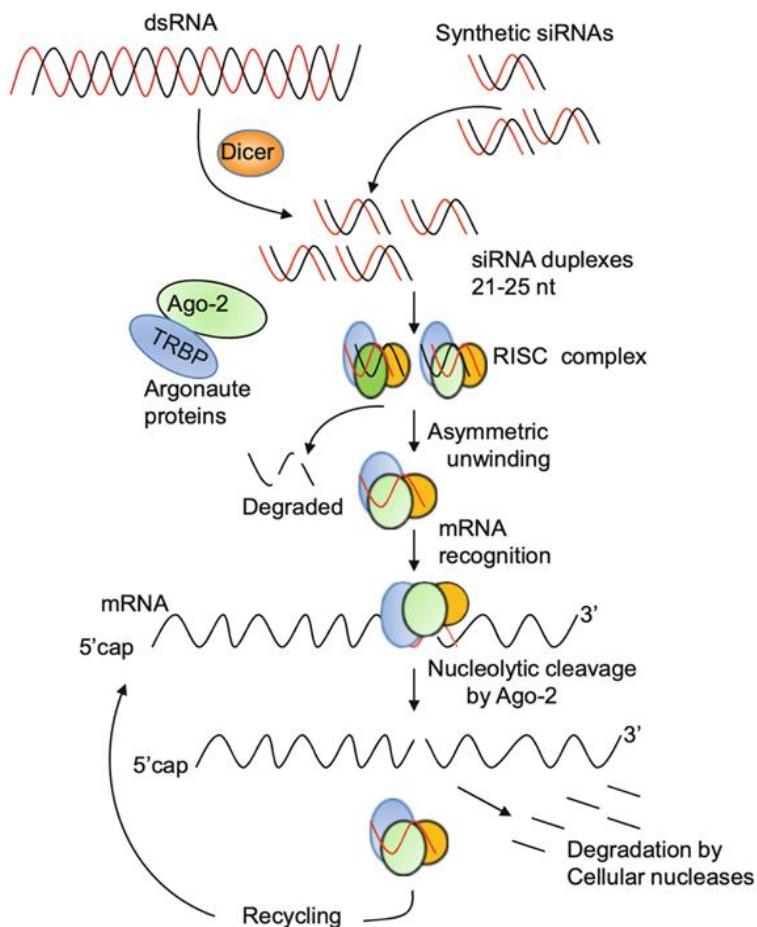
O único tratamento medicamentoso recomendado pelo PCDT é o uso de tafamidis meglumina para a amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com ATTRh sintomática em estágio 1 e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR. O tratamento com tafamidis meglumina apresentou perfil de segurança satisfatório, com eficácia na estabilização da TTR e redução da progressão da doença, além de estar associado a uma melhora ou manutenção do *status* nutricional. Inexiste recomendação de tratamento medicamentoso para pacientes com doença em estágios mais avançados ou com resposta inadequada ao tafamidis meglumina<sup>13</sup>.

O PCDT estabelece que, após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis meglumina e os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático<sup>13</sup>.

#### **4.3. Tecnologia de silenciamento gênico utilizando RNAi (RNA interferente)**

A tecnologia de silenciamento gênico utilizando ácido ribonucleico interferente (em inglês, *interfering ribonucleic acid* - RNAi) é um mecanismo de regulação da expressão gênica altamente conservado. Neste sistema, RNA de interferência curto ou pequeno (em inglês, *short or small interference RNA* - siRNAs) silenciam a expressão gênica através da supressão da transcrição (nível transcrecional) ou pela degradação do RNA mensageiro (RNAm), se ligando a regiões complementares da molécula transcrita (nível pós-transcrecional). siRNAs são ácidos ribonucleicos de fita dupla, compostos por uma fita guia e uma fita passageira, com tipicamente 19-21 nucleotídeos, que em associação com uma proteína Argonauta forma o complexo de silenciamento induzido por RNA (em inglês, *RNA-induced silencing complex* - RISC) (Figura 1)<sup>14-16</sup>.

**Figura 1.** Silenciamento gênico utilizando RNAs de fita dupla

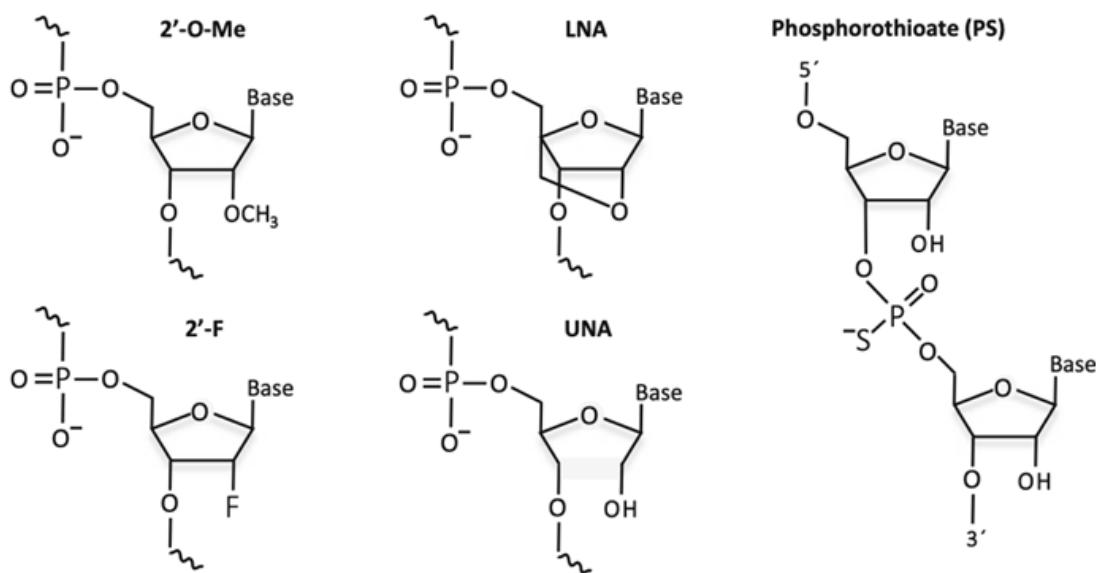


Fonte: *RNA Interference: Story and Mechanisms - Chapter 1: Design and Delivering of siRNA therapeutics - 2021*. Springer Protocols.

Em 2018, quase 20 anos após a descoberta do RNAi, o primeiro medicamento baseado em siRNA foi aprovado pela agência *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da polineuropatia causada pela (ATTRh)<sup>17-19</sup>, sugerindo, então, que a maquinaria endógena de RNA pode ser aplicada em terapêutica pela síntese de moléculas de RNA para o “silenciamento” de genes de interesse. No entanto, em sua forma natural, siRNAs são grandes e susceptíveis à degradação por nucleases, fazendo do uso terapêutico um desafio pela dificuldade de entrega das moléculas no interior das células e rápida degradação quando interiorizada. Além disso, o silenciamento de alvos gênicos com interesse terapêutico requer uma alta especificidade, com o objetivo de minimizar efeitos fora do alvo (em inglês, *off-target*) e reações imunogênicas causadas por este tipo de molécula<sup>19</sup>.

Na tentativa de minimizar alguns destes efeitos, algumas modificações, como por exemplo: 20 -O-metil (20 -O-Me) e 20 -flúor (20 -F) e outras, podem ser empregadas para aumentar a estabilidade e diminuir o efeito imunogênico destas moléculas, como citado anteriormente<sup>20-22</sup> (Figura 2).

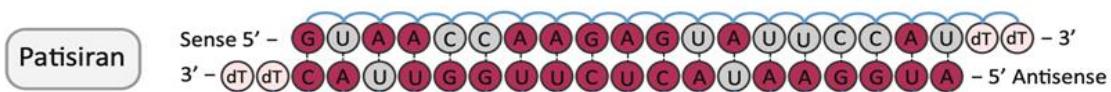
**Figura 2.** Modificações químicas estruturais que conferem maior estabilidade aos siRNAs



Fonte: *Development of siRNA Therapeutics for the Treatment of Liver Diseases - Chapter 5 in Design and Delivering of siRNA therapeutics - 2021. Springer Protocols.*

Especificamente, o patisirana (Figura 3) possui todas as suas pirimidinas na fita *sense* e duas uracilas na fita *anti-sense* modificadas (2'-O-Me). O patisirana tem como alvo uma sequência geneticamente conservada na região 3' não traduzida (em inglês, *untranslated region - UTR*) das variantes mutadas e selvagem do RNAm da proteína transtirretina de pacientes portadores de ATTRh, levando à sua degradação e, consequentemente, sua redução no soro e no fígado, seus principais depósitos<sup>23</sup>.

**Figura 3.** Esquema da das fitas sense e anti-sense do patisirana



Fonte: *Development of siRNA Therapeutics for the Treatment of Liver Diseases - Chapter 5 in Design and Delivering of siRNA therapeutics - 2021. Springer Protocols.*

O patisirana (ALN-TTR02), desenvolvida pela empresa Farmacêutica Alnylam (em Inglês, *Alnylam Pharmaceuticals*), é formulada 100 nm LNP composta de siRNA (ALN-18328) e quatro componentes lipídicos, já utilizados em outras drogas aprovadas (DSPC [1,2-distearoyl-snglycero-3-phosphocholine] e colesterol), e dois componentes lipídicos novos (DLin-MC3-DMA [(6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino)butanoate], PEG2000-C-DMG [ $\alpha$ -(30 -{[1,2-di(myristyloxy)propano] carbonylamino}propyl)- $\omega$ -methoxy,polyoxyethylene])<sup>23</sup>.

Os efeitos adversos relatados foram mínimos e intimamente relacionados com a infusão. No entanto, em um ensaio, sete pacientes (5%) no grupo patisirana morreram, enquanto, no grupo placebo, foram observados seis óbitos (8%) em um ensaio clínico de fase III. As causas de morte foram principalmente por questões cardiovasculares, relacionadas à história natural da doença<sup>18</sup>.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O patisirana é um pequeno ácido ribonucléico de interferência de cadeia dupla (siRNA), formulado como nanopartículas lipídicas para distribuição aos hepatócitos. Quanto a seu mecanismo de ação, o patisirana liga-se especificamente a uma sequência geneticamente conservada na região 3' UTR do RNAm da TTR mutante e tipo selvagem. Essa ligação inibe especificamente a síntese hepática da proteína TTR para reduzir seu depósito nos tecidos e geração de fibrilas amiloides, que é a principal causa das manifestações da doença<sup>24</sup>. O Quadro 2 apresenta a ficha com a descrição técnica da tecnologia.

**Quadro 2.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Patisirana
<b>Nome comercial</b>	Onpattro®
<b>Apresentação</b>	Solução para diluição para infusão em embalagem com um frasco de vidro de 10 mL com 2 mg/mL de patisirana. Cada frasco contém 5 mL de solução.
<b>Detentor do registro</b>	Specialty Pharma Goiás LTDA
<b>Fabricante</b>	Alnylam Pharmaceuticals, Inc
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 1 ou 2
<b>Indicação proposta</b>	Pacientes adultos diagnosticados com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada ao tafamidis
<b>Posologia e forma de administração</b>	A dose recomendada é de 0,3 mg/kg administrada por infusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas. Para pacientes com peso maior ou igual a 100 kg, a dose recomendada é de 30 mg.
<b>Patente</b>	Patente nº. PCT/EP2001/013968 depositada junto ao International Bureau of the World Intellectual Property Organization (WIPO). Depósito no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) nº. PI0115814-7. “Composições e métodos de uso de pequenas moléculas de RNA que medicam a RNA de interferência”.

Fonte: Specialty Pharma Goiás LTDA.

**Contraindicações:** Pacientes com história de hipersensibilidade grave (por exemplo, reações de anafilaxia ou anafilactóides) ao patisirana ou a qualquer um dos excipientes. Medicamento contraindicado para menores de 18 anos<sup>24</sup>.

**Cuidados e Precauções:** Deve ser administrado apenas por via intravenosa. Pacientes devem receber pré-medicação no dia da infusão, pelo menos 60 minutos antes do início da infusão; se ocorrer uma reação relacionada à infusão, deve-se considerar retardar ou interromper a infusão e instituir tratamento médico. Pacientes que recebem patisirana devem tomar suplementação oral de aproximadamente 2500 UI de vitamina A por dia para reduzir o risco potencial de toxicidade ocular. Não existem dados sobre o efeito do patisirana na fertilidade humana, a presença no leite humano e efeitos no

lactente amamentado ou na produção de leite. Patisirana é classificado como medicamento da categoria C de risco na gravidez; sua prescrição para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.

**Eventos adversos:** A segurança do patisirana foi avaliada em um estudo de fase 3 controlado por placebo. Neste estudo, 148 pacientes receberam 0,3 mg/kg do patisirana e 77 pacientes receberam placebo, uma vez a cada três semanas por infusão intravenosa, por até 18 meses. Todos os pacientes receberam pré-medicação com corticosteróide, paracetamol e bloqueadores H1 e H2. As reações adversas foram definidas como eventos ocorrendo com frequência de três pontos percentuais ou mais nos pacientes em tratamento com patisirana e em relação aos pacientes que receberam placebo, além de eventos potencialmente relevantes. As reações adversas mais frequentes foram edema periférico e reações relacionadas à infusão. Neste estudo, apenas um paciente teve descontinuação do patisirana devido à reação adversa relacionada à infusão (um paciente, 0,7%). O Quadro 3 apresenta as reações adversas relatadas para o patisirana de acordo com a categoria de frequência: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ).

**Figura 4.** Reações adversas relatadas para pacientes em uso do patisirana 0,3 mg/Kg

Classe de Sistema de Órgão	Reação Adversa	Frequência
Infecções e Infestações	Bronquite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
Distúrbios do sistema imunológico	Reação relacionada à infusão <sup>a</sup>	Muito comum
Distúrbios auditivos e do labirinto	Vertigem	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Edema periférico	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Dispepsia	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Eritema	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Comum
	Espasmos musculares	Comum

Fonte: Bula Onopattro (patisirana)<sup>24</sup>.

## 5.1. Preço proposto para incorporação

O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) do patisirana para o frasco com 10 mg, com 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) é R\$ 60.367,74, conforme lista de preços publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em julho de 2022.

O demandante cita consulta feita ao Banco de Preços em Saúde (BPS) em julho de 2022, apresentando o valor de R\$ 38.788,67 como o valor mais baixo praticado em compras públicas. A média ponderada do preço praticado em compras públicas entre junho de 2021 e março de 2022 foi de R\$ 39.991,44. Informa também que, no momento da consulta, todas as compras públicas do patisirana haviam sido realizadas pela modalidade de aquisição por importação direta, sem a incidência de impostos do Programa de Integração Social/Contribuição para Financiamento da Seguridade Social (PIS/COFINS) e ICMS. Foram apresentados dois preços propostos para o patisirana, dependentes da modalidade de compra a ser estabelecida. Para compra no mercado nacional, o preço proposto para incorporação é de R\$ 39.420,13, e para a modalidade de aquisição centralizada por importação direta, o preço proposto é de R\$ 31.457,81 (Quadro 3).

**Quadro 3.** Preço da tecnologia proposto pelo demandante

Apresentação	Preço unitário (caixa) proposto pelo demandante - compra no mercado nacional <sup>1</sup>	Preço unitário (caixa) proposto pelo demandante - importação direta <sup>1</sup>	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG) <sup>3</sup>
Frasco com 10 mg de patisirana	R\$39.420,13	R\$31.457,81	R\$60.367,74	R\$39.991,44

<sup>1</sup> Preços apresentados pelo demandante em seu dossiê;

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) julho de 2022.

<sup>3</sup> Média ponderada das compras realizadas entre junho de 2021 e março de 2022 pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) julho de 2022.

## 5.2. Custo do tratamento

O preço proposto para incorporação do patisirana para compra no mercado nacional, considerando a incidência de PIS/COFINS e 18% de ICMS, é de R\$ 39.420,13. Para importação direta o preço proposto é de R\$ 31.457,81. O tratamento preconizado em bula considera a dose recomendada de 0,3 mg/kg administrada por infusão intravenosa uma vez a cada três semanas. Para pacientes com peso maior ou igual a 100 kg, a dose recomendada é de 30 mg. Conforme dados dispostos pelo demandante do Centro de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM), maior centro de referência de especialistas em amiloidose do Brasil, o peso médio dos pacientes em tratamento para ATTRh é de 64,61 kg. Neste cenário, seriam necessários dois frascos do patisirana por administração. Dada a posologia indicada em bula, seriam necessárias 17 administrações ao ano<sup>24</sup>. Levando estes cenários em consideração, os custos do tratamento com patisirana estão representados no Quadro 4.

**Quadro 4.** Custo do tratamento com patisirana

Medicamento	Posologia	Preço unitário <sup>1</sup>	Custo anual <sup>1/3</sup>	Preço unitário <sup>2</sup>	Custo anual <sup>2/3</sup>
Patisirana	Frasco com 10 mg de patisirana	R\$39.420,13	R\$1.340.284,42	R\$31.457,81	R\$1.069.565,54

<sup>1</sup> Lista de Preço de Medicamentos – Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Julho/2022.

<sup>2</sup>Preço da tecnologia apresentado pelo demandante não incluindo impostos.

<sup>3</sup>Custo anual conforme preconizado em bula: infusão intravenosa uma vez a cada três semanas, considerando a dose para pacientes com peso médio de 64,61 kg.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste Relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, efetividade e segurança do patisirana para pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis, visando avaliar sua incorporação no SUS.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Figura 5.

**Figura 5.** Questão estruturada no formato PICO (Tabela 1 do dossiê do demandante)

Acrônimo	Definição
<b>P</b> População	Pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis
<b>I</b> Intervenção	Patisirana
<b>C</b> Comparadores	Qualquer tratamento ativo ou placebo
	<u>Desfecho crítico:</u> mudança no escore mNIS+7.
<b>O</b> Desfechos	<u>Desfechos importantes:</u> mudança no escore PND, qualidade de vida mensurada através da escala Norfolk QOL-DN, força motora mensurada pela escala NIS-weakness, incapacidade mensurada pela escala R-ODS, teste de caminhada de 10 metros, IMC, sintomas autonômicos reportados pelos pacientes, função cardíaca mensurada por NT-proBNP.
	<u>Segurança:</u> eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos graves, eventos adversos que levaram a descontinuação.
<b>S</b> Desenho de estudo	Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem meta-análise), estudos clínicos randomizados ou não randomizados, estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas), estudos de comparação indireta (p. ex. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> )

Notas: amiloidose ATTRH: amiloidose hereditária associada à transtirretina; mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; PND: *polyneuropathy disability*; QOL-DN: *Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Scale*; IMC: Índice de massa corpórea; NT-proBNP: porção N-terminal do péptido natriurético tipo B.

Fonte: Dossiê do demandante.

**Pergunta:** “O tratamento com patisirana é eficaz, efetivo e seguro para pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis?”

O demandante conduziu uma busca sistematizada com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, EMBASE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Além disso, foram realizadas buscas manuais em referências bibliográficas das publicações selecionadas. A estratégia de busca encontra-se no Anexo 1.

Os critérios de inclusão consideraram Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) ou não randomizados, estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas), revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise e estudos de comparação indireta (em inglês, *Matching-adjusted indirect comparison*) que satisfizesse a pergunta PICO. A revisão da literatura realizada pelo demandante identificou onze publicações que atenderam aos critérios de inclusão propostos, sendo nove referentes aos ensaios clínicos de fase 2 e 3 do patisirana e duas revisões sistemáticas (Quadro 5).

**Quadro 5.** Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Adams <i>et al.</i> , 2018	X	
Obici <i>et al.</i> , 2020	X	
Minamisawa <i>et al.</i> , 2019		Estudo é um <i>brief report</i> e utiliza da mesma população e desfecho (função cardíaca mensurada por NT-proBNP) do estudo de Solomons <i>et al.</i> , 2019
Solomons <i>et al.</i> , 2019	X	
Yamashita <i>et al.</i> , 2020	X	
Adams <i>et al.</i> , 2021	X	
Suhr <i>et al.</i> , 2015	X	
Coelho <i>et al.</i> , 2020 <sup>1</sup>	X	
Lin <i>et al.</i> , 2020	X	
Gutierrez <i>et al.</i> , 2019		Revisão sistemática com resultados apenas do ECR APOLLO, sem evidências adicionais.
Jennings <i>et al.</i> , 2021		Revisão sistemática com resultados apenas do ECR APOLLO, sem evidências adicionais.

Fonte: Autoria própria, 2022.

<sup>1</sup> O demandante parece ter se equivocado quanto ao ano do estudo na tabela de resumo das publicações incluídas na revisão sistemática, mas colocou o ano correto na descrição dos resultados de Coelho et al., 2020 na descrição dos resultados no dossiê. Portanto, o estudo considerado no dossiê e neste Relatório é o Coelho et al., 2020.

## 6.2 Nova busca de evidências

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a atualização da busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema que possam ter surgido. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante. Contudo, foram considerados apenas os desfechos clínicos críticos para avaliação de acordo com o PCDT da ATTRh<sup>13</sup>, conforme Quadro 6.

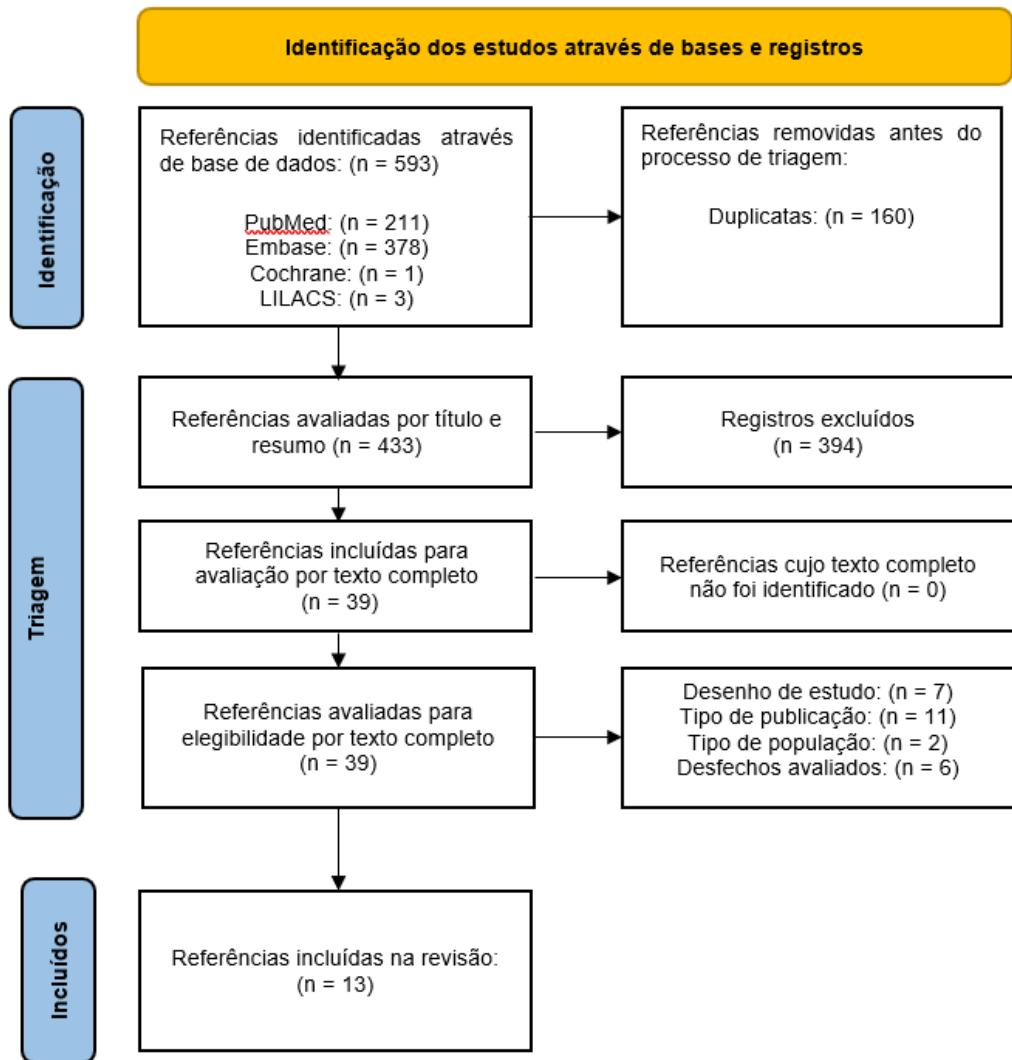
**Quadro 6.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista

<b>População</b>	Pacientes com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Patisiran
<b>Comparador</b>	Qualquer tratamento ativo ou placebo
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<b>Clínicos:</b> mudança no escore mNIS+7, qualidade de vida mensurada através da escala Norfolk QOL-DN, comprometimento nutricional (IMC modificado) e função cardíaca mensurada por NT-proBNP. <b>Segurança:</b> eventos adversos frequentes, eventos adversos graves, cardiomiopatia e polineuropatia.
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem meta-análise), estudos clínicos randomizados ou não randomizados, estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas), estudos de comparação indireta (ex. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> ).

Amiloidose ATTRh: amiloidose hereditária associada à transtirretina; mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; Norfolk QOL-DN: *Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; IMC: índice de massa corporal; NT-proBNP: porção N-terminal do péptido natriurético tipo B.

A partir da pergunta PICO foi realizada uma busca sistematizada, em 26 de setembro de 2022, nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, Embase, The Cochrane Library e LILACS por meio das estratégias de busca inseridas no Apêndice 2, que resultou em 593 publicações. Não foram estabelecidos limites temporais e de idiomas. Após a exclusão de duplicatas, de acordo com os critérios de seleção, dois revisores independentes selecionaram 39 artigos para leitura completa. Em caso de divergências na seleção, um terceiro revisor determinou a inclusão ou a exclusão da publicação. Dos 39 artigos lidos na íntegra, 13 foram selecionados e incluídos na atualização da seleção, sendo um ECR fase 3 APOLLO, um de fase 2 aberto e multicêntrico, um estudo de fase 2, extensão aberta (em inglês, *open-label extension - OLE*), uma sub-análise do APOLLO e OLE, quatro estudos de extensão com sub-análises do APOLLO, uma análise *post hoc* do APOLLO, uma análise *post hoc* do APOLLO e OLE, um estudo observacional e dois estudos de comparação indireta. As três revisões sistemáticas foram excluídas, pois apresentavam apenas os resultados do ECR APOLLO, que por sua vez, está incluído na revisão realizada para a elaboração deste Relatório (Figura 6).

**Figura 6.** Fluxograma da nova seleção de estudos



Fonte: Elaboração própria.

### 6.3 Evidência clínica

Conforme mencionado anteriormente, foram incluídos na atualização da busca de evidências 13 artigos, sendo oito deles também parte do corpo de evidências apresentado pelo demandante. Foram incluídos cinco artigos adicionais nesta análise crítica. A lista dos estudos incluídos está apresentada no Quadro 7, as características dos estudos selecionados encontram-se na Tabela 1.

**Quadro 7.** Estudos incluídos por meio da atualização da busca

Autor	Tipo de estudo	Ano
Planté-Bordeneuve <i>et al</i>	Comparação indireta	2019
Gorevic <i>et al</i>	Comparação indireta	2021
Gonzalez-Duarte <i>et al</i>	Análise <i>post-hoc</i> do estudo de fase III APOLLO	2020
Quan <i>et al</i>	Análise <i>post-hoc</i> do estudo de fase III APOLLO	2022
Gentile <i>et al</i>	Estudo observacional	2021

Fonte: Autoria própria, 2022.

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos neste parecer

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Nº de participantes	Intervenção	Comparador
Suhr et al., 2015	Fase 2, aberto, multicêntrico, escalonamento de doses múltiplas	Pacientes com ATTRh e neuropatia	29	Patisirana: 0,01 mg/kg, a cada 4 semanas Patisirana: 0,05 mg/kg, a cada 4 semanas Patisirana: 0,15 mg/kg, a cada 4 semanas Patisirana: 0,30 mg/kg, a cada 3 semanas	Sem grupo comparador
Adams et al., 2018	ECR de fase 3, multicêntrico duplo-cego	Pacientes com ATTRh e neuropatia	Placebo = 77 Patisirana = 148	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Planté-Bordeneuve et al., 2019	Comparação indireta, detalhada e quantitativa dos estudos APOLLO e Fx-005	APOLLO e FX-005: Pacientes com ATTRh e neuropatia	APOLLO: 225 (placebo = 77; patisirana = 148) FX - 005: 125 (placebo = 61; tafamidis = 64)	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Indiretamente tafamidis (estudo FX-005)
Solomon et al., 2019	Sub-análise APOLLO	Pacientes com ATTRh e cardiomiopatia	Placebo = 36 Patisirana = 90	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Lin et al., 2020	Análise post hoc APOLLO e OLE	Pacientes com ATTRh e neuropatia, em subpopulações em monoterapia, uso concomitante ou prévio de estabilizadores de TTR	OLE = 27 Apollo: 225 (placebo = 77; patisirana = 148)	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Yamashita et al., 2020	Sub-análise APOLLO	Pacientes japoneses com ATTRh e neuropatia	Placebo = 9 Patisirana = 7	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Coelho et al., 2020	Fase 2 extensão aberta do OLE, multicêntrico e internacional	Pacientes com ATTRh e neuropatia	27	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Sem grupo comparador
Gonzalez-Duarte et al., 2020	Sub-análise APOLLO	Pacientes com ATTRh e neuropatia	Placebo = 77 Patisirana = 148	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Obici et al., 2020	Sub-análise APOLLO	Pacientes com ATTRh e subpopulação com cardiomiopatia	Placebo = 77 Patisirana = 148 Subpopulação cardíaca: 126	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Adams et al., 2021	Sub-análise de OLE e APOLLO	Pacientes com ATTRh e neuropatia	OLE = 25 Apollo: 225 (placebo = 49; patisirana = 137)	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Gentile et al., 2021	Coorte prospectiva	Pacientes com ATTRh	Patisirana = 18 Patisirana + tafamidis = 4	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Patisirana 0,30 mg/kg + Tafamidis 20 mg



Gorevic et al., 2021	Comparação indireta dos estudos NEURO-TTR e APOLLO	Pacientes com ATTRh e neuropatia	APOLLO: 225 (placebo = 77; patisirana = 148) NEURO-TTR: 172 (placebo = 60; Inotersen = 112)	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Inotersen: 300 mg SC a cada 3 semanas
Quan et al., 2022	Sub-análise APOLLO	Pacientes com ATTRh e neuropatia	Placebo = 77 Patisirana = 148	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo

IV: intravenoso, SC: subcutâneo, ATTRh: amiloidose hereditária relacionada a transtirretina.

### 6.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Os estudos incluídos estão descritos a seguir quanto às suas principais características:

**Suhr et. al., 2015<sup>25</sup>** realizaram um estudo de fase 2, multicêntrico, internacional e aberto, com objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do escalonamento de múltiplas doses intravenosas do patisirana. A população elegível foram pessoas  $\geq 18$  anos com ATTRh e neuropatia de leve a moderada. Foram excluídos pacientes que realizaram transplante de fígado. Dos 29 participantes, 21 (72%) fizeram uso concomitante de estabilizadores de TTR e quatro participantes (13,8%) foram categorizados com polineuropatia amiloidótica familiar no estágio 2 (necessidade de assistência para locomoção). Dos desfechos avaliados, para o parecer em questão, considerou-se a segurança do patisirana.

**Adams et al., 2018<sup>18</sup>** conduziram um ECR de fase 3 (APOLLO), multicêntrico, internacional, duplo-cego, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do patisirana em indivíduos com ATTRh. Foram randomizados e alocados 225 participantes em uma proporção de 2:1, nos grupos que receberam tratamento com patisirana (148 participantes) e placebo (77 participantes). Ao final, 138 participantes do grupo patisirana (93%) e 55 do grupo placebo (71%) completaram o estudo. Os participantes foram avaliados por um período de 18 meses e 53% deles apresentavam ATTRh no estágio 2, segundo o PND. O desfecho primário avaliado foi a diferença na escala de Pontuação de Comprometimento da Neuropatia +7 modificado (em inglês, *modified Neuropathy Impairment Score +7* - mNIS+7) e, como desfecho secundário, a avaliação de qualidade de vida pela escala Norfolk QOL-DN. O estudo também relatou resultados para os desfechos índice de massa corporal modificado (IMCm), Nível de Peptídeo Natriurético N-Terminal Tipo-B (NT-proBNP) e eventos adversos.

**Planté-Bordeneuve et al., 2019<sup>26</sup>** publicaram uma comparação indireta, detalhada e quantitativa do patisirana e tafamidis. Foram selecionados o ECR de fase 3 do patisirana (APOLLO) e estudos de fase 2 e 3 do tafamidis (Fx-005). Os resultados destes estudos permitiram a comparação indireta entre tafamidis e patisirana no tratamento de pacientes com ATTRh. Os estudos avaliaram diferentes desfechos, dos quais foram considerados a escala Norfolk QOL-DN, IMCm e eventos adversos.

**Solomon et al., 2019<sup>27</sup>** realizaram uma sub-análise a partir da população do estudo APOLLO. O objetivo consistiu em relatar a associação entre patisirana e aumento ventricular causado pela ATTRh. Para essa análise foram considerados 136 participantes do estudo APOLLO que possuíam parede ventricular com espessura  $\geq 13$ mm, sem histórico de hipertensão ou doença valvar aórtica. Os autores avaliaram desfechos relacionados com a função e estrutura cardíaca, incluindo a variação de NT-proBNP entre a linha de base e o período final de acompanhamento (após 18 meses) de uso do patisirana.

**Coelho et al., 2020<sup>28</sup>** reportaram a extensão aberta (OLE) do estudo de fase 2 do patisirana, com objetivo de avaliar a segurança, eficácia e farmacodinâmica do patisirana em pacientes com ATTRh e neuropatia leve a moderada. O estudo foi conduzido por 24 meses e incluiu 27 pacientes, que receberam previamente e toleraram bem o patisirana na fase 2 do estudo, dos quais 11% apresentavam ATTRh estágio 2. Os autores avaliaram diversos desfechos, dos quais foram considerados neste parecer a redução em relação à linha de base da mNIS+7, NT-proBNP e eventos adversos.

**Gonzalez-Duarte et al., 2020<sup>29</sup>** realizaram uma sub-análise do estudo APOLLO, correlacionando o impacto do patisirana sobre a carga da disfunção autonômica em pacientes com ATTRh. O período de acompanhamento foi de 18 meses, em que foram avaliados os desfechos: escalas Norfolk QOL-DN, mNIS+7 e IMCm.

**Gorevic et al., 2020<sup>30</sup>** avaliaram os resultados dos estudos APOLLO e NEURO-TTR por meio de comparação indireta das populações. Ambos os estudos são multicêntricos e acompanharam seus pacientes por pelo menos 15 meses. O ensaio clínico APOLLO acompanhou 148 pacientes em uso do patisirana por 18 meses, enquanto o ensaio clínico NEURO-TTR acompanhou 112 pacientes que receberam inotserna por 15 meses. Comparações indiretas do patisirana com inotserna foram conduzidas para cada desfecho, comparando as diferenças médias de cada terapia em relação ao placebo obtido a partir das comparações diretas em seus respectivos ensaios. A análise primária foi realizada por meio de comparação indireta com a realização de imputação de dados faltantes e a análise secundária foi realizada sem imputação de dados faltantes. Para análise dos desfechos, observou-se diferenças basais entre certas características das populações do estudo APOLLO e NEURO-TTR, sendo necessário ajustá-las antes da realização de comparações indiretas. Considerou-se para ajuste dos desequilíbrios observados nas características basais o Método de Comparações Indiretas Ajustadas por Emparelhamento (em inglês, *Matching Adjusted Indirect Comparisons* - MAIC) em detrimento do método Bucher. Além disso, priorizou-se a extração de dados da análise primária por basear-se na imputação explícita de dados ausentes nos estudos subjacentes, a qual utiliza a imputação de salto para referência de resultados contínuos ou de não-respondedores, para resultados binários. Dentre os desfechos analisados, considerou-se a escala mNIS+7 e Norfolk QOL-DN.

**Lin et al., 2020<sup>31</sup>** realizaram uma análise *post hoc* da extensão de fase 2, que avaliou a monoterapia do patisirana e o uso concomitante de estabilizadores da TTR (n=27), e do estudo de fase 3 que avaliou o tratamento com patisirana em pacientes com e sem uso prévio de estabilizadores de TTR (n=225). O objetivo foi analisar os dados de segurança, eficácia e farmacodinâmica em grupos de pacientes com ATTRh e neuropatia. Os estudos incluídos na análise avaliaram diferentes populações com parâmetros distintos, dos quais foram considerados os desfechos mNIS+7, Norfolk QOL-DN e eventos adversos.

**Obici et al., 2020<sup>32</sup>** conduziram uma sub-análise do estudo APOLLO, descrevendo o efeito e impacto do patisirana na qualidade de vida em pacientes com ATTRh. Além disso, foi feito um recorte da população com a inclusão de 126

pacientes que possuíam parede ventricular com espessura  $\geq 13\text{mm}$  sem histórico de hipertensão ou doença valvar aórtica. Os resultados do desfecho qualidade de vida, dentre eles a escala Norfolk QOL-DN foram analisados após 18 meses do uso do patisirana.

**Yamashita et al., 2020<sup>33</sup>** realizaram uma sub-análise, avaliando a subpopulação de pacientes japoneses que participaram do estudo APOLLO. A população elegível de 16 japoneses recebeu tratamento no grupo patisirana ou placebo por 18 meses e foram avaliados os mesmos desfechos descritos em Adams et al., 2018.

**Adams et al., 2021<sup>34</sup>** realizaram um estudo de extensão aberto e multicêntrico (OLE global), com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo do patisirana em pessoas com ATTRh. O estudo incluiu 211 pacientes que eram elegíveis apenas se tivessem completado os estudos APOLLO de fase 3 ou OLE de fase 2 e que apresentaram tolerância ao patisirana. Dentre os diversos desfechos avaliados, as escalas NT-proBNP, mNIS+ 7 e Norfolk QOL-DN foram considerados para análise neste parecer. Os resultados foram uma análise provisória para pacientes que completaram as avaliações de eficácia de 12 meses a partir do corte de dados.

**Gentile et al., 2021<sup>35</sup>** realizaram uma coorte com duração de 18 meses, com o objetivo de avaliar a eficácia a longo prazo e o perfil de segurança do tratamento com patisirana, acompanhando 18 pacientes com ATTRh. Os participantes foram divididos em seis grupos com base no tempo de observação prévio e posterior ao tratamento, uso de co-intervenção e no estágio PND. Assim, os grupos 1, 2 e 3 analisaram os pacientes da linha de base até o tempo de acompanhamento de 6, 12 e 18 meses, respectivamente. No grupo 4 foi realizada uma análise da utilização concomitante de estabilizador da TTR com patisirana com acompanhamento até o 12º mês e os grupos 5 e 6 analisaram os pacientes de acordo com a classificação do PND com tempo de acompanhamento até o 12º mês. Os dados da linha de base de todos os pacientes foram recuperados até 18 meses que antecederam o uso do patisirana. Analisou-se diversos desfechos, sendo relevantes para este parecer Norfolk QOL-DN e eventos adversos.

**Quan et al., 2022<sup>36</sup>** realizaram uma análise *post hoc* a partir do estudo APOLLO. Considerou-se toda a população do estudo APOLLO, com randomização 2:1 para receber patisirana ou placebo. Os indivíduos foram agrupados de acordo com a Pontuação de Comprometimento da Neuropatia basal (em inglês, *Neuropathy Impairment Score - NIS*) da linha de base, conforme descrito na Tabela 2. Diversos desfechos foram analisados, os considerados de relevância para este parecer foram a pontuação na escala mNIS+7 e o questionário Norfolk QOL-DN.

**Tabela 2.** Estratificação dos pacientes conforme Escala de comprometimento neuropático (NIS) na linha de base

Subgrupo	NIS na linha de base
Q1	6 a 31
Q2	31 a 57
Q3	57 a 85,5
Q4	85,5 a 141,6

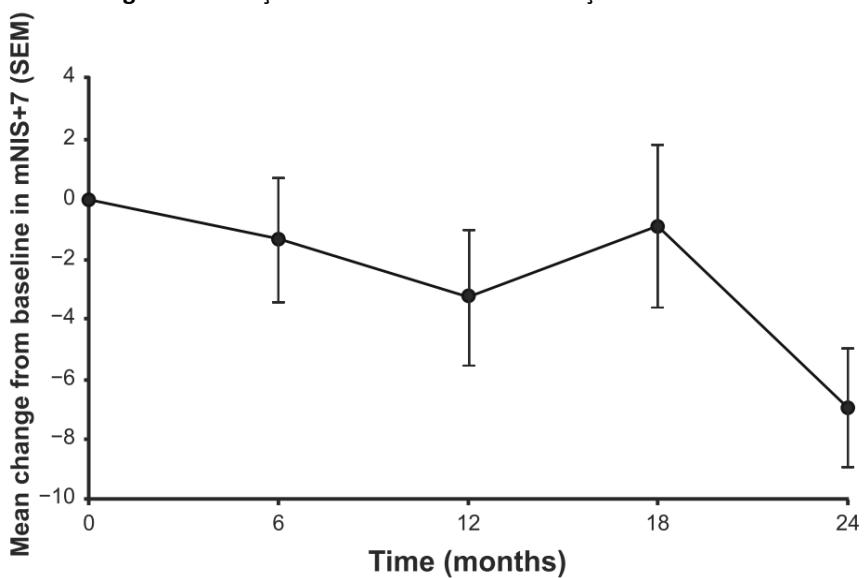
### 6.3.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Decréscimo na escala mNIS+7

A escala mNIS+7 é uma ferramenta utilizada com a finalidade de avaliar a neuropatia motora, sensorial e autonômica. É composta por uma escala de pontuação que varia de 0 a 304 na qual os valores mais altos se associam com maiores níveis de incapacidade<sup>18</sup>.

Após a extensão de 24 meses do estudo de fase 2, **Coelho et al., 2020**<sup>28</sup> relataram uma diminuição média de 6,95 pontos (erro padrão da média [EPM]: 2,03) a partir do valor médio da linha *baseline* de 53,0 pontos (intervalo de 2,0 a 122,5). Não foram utilizados comparadores nesta análise (Figura 7).

**Figura 7.** Variação média de mNIS+7 em relação à linha de base

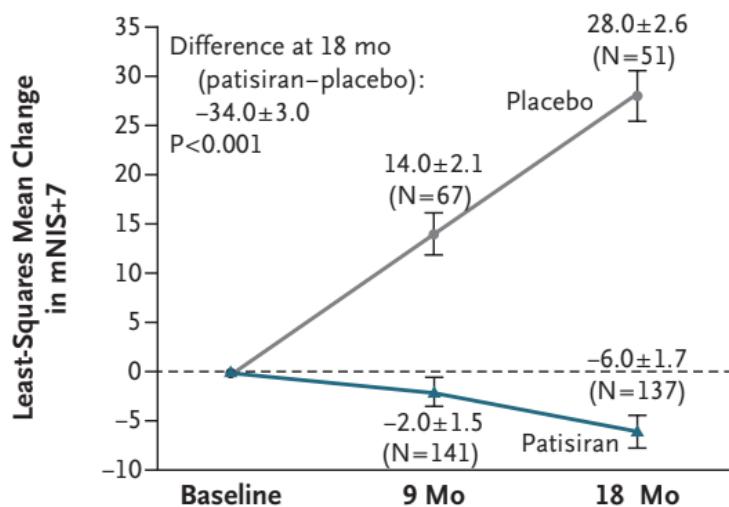


Fonte: Coelho et al., 2020.

**Adams et al., 2018**<sup>18</sup> relataram no estudo pivotal do patisirana uma redução significativa na pontuação mNIS+7 para o grupo patisirana em comparação com o grupo placebo. A variação da média dos mínimos quadrados (MMQ) ( $\pm$  EPM) a partir da linha de base foi  $-6,0 \pm 1,7$  no grupo patisirana. O valor médio na linha de base do grupo patisirana era

80,9 pontos (Desvio Padrão (DP): 41,5). No grupo placebo a variação foi de  $28,0 \pm 2,6$ . O valor médio da linha de base para o grupo placebo era 74,6 (DP: 37,0). A diferença entre as médias foi de -34,0 pontos (Intervalo de Confiança (IC) de 95%: -39,9 a -28,1; valor- $p$  <0,001) (Figura 8). Após 18 meses de acompanhamento, 56% dos pacientes apresentaram decréscimo na pontuação mNIS+7.

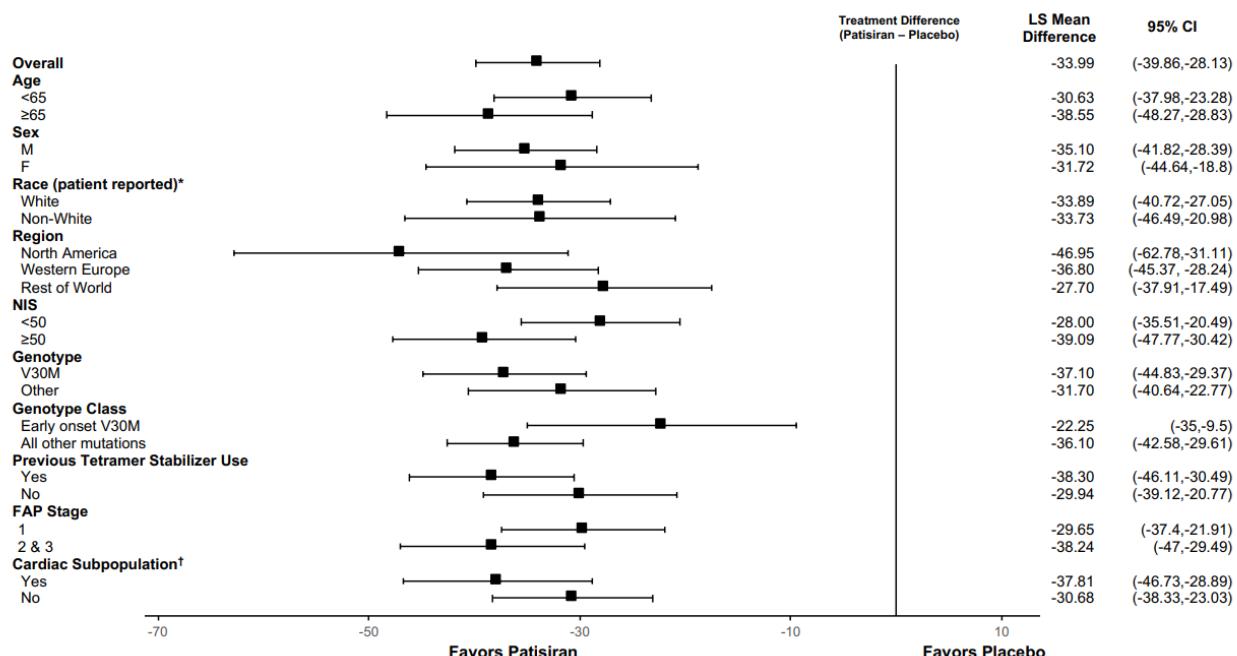
**Figura 8.** Média dos quadrados mínimos da mudança de mNIS+7  
B mNIS+7



Fonte: Adams et al., 2018.

Na análise de subgrupos também foi verificada redução na pontuação mNIS+7 em diversos segmentos analisados. Dentre os resultados apresentados, destaca-se a demonstração de eficácia do patisirana em pessoas com ATTRh nos estágios 2 e 3. Foi verificada uma diferença de MMQ entre o tratamento com patisirana e o placebo de -38,24 pontos (IC de 95%: -47 a -29,49) na escala mNIS+7 (Figura 9).

**Figura 9.** Média dos quadrados mínimos da mudança de mNIS+7 em diferentes segmentos



Fonte: Adams et al., 2018.

**Gonzalez-Duarte et al., 2020**<sup>29</sup> relataram o resultado para um domínio específico do mNIS+7, o domínio de pressão sanguínea postural. Observou-se melhora em cada componente individual do mNIS+7, incluindo a pressão sanguínea postural, do grupo patisirana em comparação ao grupo placebo em 18 meses. A diferença da MMQ em 18 meses, nos valores do domínio pressão sanguínea postural entre o grupo patisirana e placebo foi de -0,3 pontos (IC de 95%: -0,5 a -0,1).

Para a subpopulação japonesa do estudo APOLLO, **Yamashita et al., 2020**<sup>33</sup> relataram uma redução maior da pontuação da escala mNIS+7 no grupo patisirana do que no grupo placebo em relação ao valor médio da linha de base. A variação da MMQ a partir da linha de base até o 18º mês para o grupo patisirana foi de -7,70 pontos (EPM: 7,85) comparado com 23,90 pontos (EPM: 8,14) para o grupo placebo. A diferença entre as médias dos dois grupos foi de -31,6 pontos (EPM: 11,23).

**Lin et al., 2020**<sup>31</sup> avaliaram a redução na variação de pontos da escala mNIS+7 com o uso do patisirana, com ou sem o uso prévio de tafamidis, pela comparação da pontuação obtida entre a linha de base e o período após o acompanhamento dos participantes. O grupo que utilizou patisirana sem uso prévio de tafamidis apresentou variação de -3,4 pontos (DP: 21,0) em relação à linha de base 80,5 pontos (Intervalo: 9 a 165). O resultado do grupo placebo variou 24,9 pontos (DP: 20,5) em relação à linha de base 72,1 pontos (intervalo: 11 a 154).

O grupo que realizou a utilização prévia do patisirana com o uso prévio de tafamidis apresentou a variação de -6,3 pontos (DP: 16,2) em relação à linha de base 87,3 pontos (intervalo: 14 a 152). Para o grupo placebo houve a variação de 17,5 pontos (DP: 12,7) em relação à linha de base 70,8 pontos (intervalo: 17 a 132).

**Adams et al., 2021<sup>34</sup>** avaliaram a redução na variação de pontuação da escala mNIS+7 ao longo da extensão de 12 meses dos estudos APOLLO e fase 2 OLE. Após este período a pontuação da escala mNIS+7 continuou decrescendo em relação aos estudos APOLLO em -4,0 pontos (IC de 95%: -7,7 a -0,3) e o fase 2 OLE reduziu em -4,7 pontos (IC de 95%: -11,9 a 2,4). Os pacientes no grupo placebo do estudo APOLLO apresentaram progressão rápida da polineuropatia, que foi interrompida após iniciarem o tratamento com patisirana no estudo OLE Global. Desde o momento da inscrição no estudo de extensão até 12 meses depois, a variação média da pontuação mNIS+7 foi de -1,4 pontos (IC de 95%: -6,2 a 3,5).

**Gorevic et. al., 2021<sup>30</sup>** avaliaram os resultados da variação da pontuação mNIS+7 nos estudos APOLLO e NEURO-TTR, os dois estudos acompanharam os pacientes por pelo menos 15 meses. O estudo APOLLO utilizou o mNIS+7Alnylam e o NEURO-TTR o mNIS+7lonis, que são variações da ferramenta mNIS+7 adaptadas para cada um desses estudos. O segundo foi escolhido para a comparação devido a sua maior disponibilidade de dados. O mNIS+7lonis pode ser calculado com precisão para cada paciente do APOLLO usando os componentes do mNIS+7Alnylam. A comparação foi realizada de forma indireta de acordo com o método MAIC. Os resultados mostraram superioridade do patisirana em relação ao inotersena. A diferença das variações da pontuação mNIS+7 entre os grupos patisirana e inotersena foi -12,3,  $p = 0,007$ .

Analizando os dados relatados por **Quan et al., 2022<sup>36</sup>**, observou-se que todos os subgrupos de pacientes que receberam patisirana obtiveram redução na pontuação média mNIS+7 em relação à linha de base. No entanto, para o grupo placebo foi observado um aumento na pontuação desde a linha de base. Os autores não informaram os valores para a linha de base dos grupos estudados. O subgrupo Q1 apresentou redução de -3,2 pontos (EPM: 2,1) nos pacientes que receberam patisirana, ao passo que no grupo placebo houve aumento de 18,4 pontos (EPM: 5,7). No subgrupo Q2, o grupo intervenção apresentou redução de 6,4 pontos (EPM: 3,3), enquanto no grupo placebo observou-se aumento de 29,5 pontos (EPM: 5,0) pontos. No subgrupo Q3, o grupo intervenção apresentou redução de -1,9 pontos (EPM: 3,4), enquanto no grupo placebo observou-se aumento de 31,9 pontos (EPM: 7,0). No subgrupo Q4, o grupo intervenção apresentou redução de -5,4 pontos (EPM: 3,6), enquanto no grupo placebo observou-se aumento de 32,5 pontos (EPM: 6,7).

#### *Decréscimo na escala Norfolk QOL-DN*

O questionário Norfolk QOL-DN é autoaplicável e mede a relação entre qualidade de vida do paciente e os sintomas da neuropatia diabética. O Norfolk QOL-DN é constituído de duas partes: questões relacionadas aos sintomas

vivenciados por pacientes e questões relacionadas ao impacto da neuropatia nas atividades diárias dos pacientes. Essas questões são separadas em cinco domínios (atividades da vida diária, sintomas, neuropatia de fibras pequenas, neuropatia de fibras grandes e neuropatia autonômica), que capturam o espectro da neuropatia diabética relacionada a fibras nervosas pequenas, grandes e autonômicas. As pontuações do Norfolk QOL-DN possuem um intervalo de -4 a 136, com pontuações mais altas indicando pior qualidade de vida<sup>12</sup>.

**Adams et al., 2018**<sup>18</sup> avaliaram a qualidade de vida dos pacientes de acordo com a escala Norfolk QOL-DN ao final de 18 meses desde a linha de base. O grupo patisirana apresentou redução na pontuação da escala indicando progresso, a MMQ foi de -6,7 (EPM: 1,8). O grupo placebo apresentou aumento de 14,4 (EPM: 2,7), com diferença da MMQ entre os grupos de -21,1 pontos (IC de 95%: -27,2 a -15,0; p<0,001).

**Planté-Bordeneuve et al., 2019**<sup>26</sup> avaliaram a qualidade de vida dos pacientes pela escala Norfolk QOL-DN e encontraram resultado superior para o patisirana em comparação com o tafamidis, expresso pela diferença na alteração média da linha de base -13,10 (IC de 95%: -23,55 a -2,66).

**González-Duarte et al., 2020**<sup>29</sup> relataram a variação da pontuação do domínio “neuropatia autonômica” da escala Norfolk QOL-DN nos participantes que utilizaram patisirana e placebo. Uma melhora significativa foi expressa pela diferença de variações da MMQ do grupo placebo e patisirana. No grupo patisirana a pontuação variou -0,6 (EPM: 0,2) a partir do valor médio da linha de base. No grupo placebo a variação foi de +0,5 (EPM: 0,3). A diferença de variações entre os dois grupos foi de -1,1 (IC de 95%: -1,8 a -0,5; p = 0,001).

**Lin et al., 2020**<sup>31</sup> avaliaram os efeitos do patisirana sobre a qualidade de vida por meio da variação média e desvio padrão, em relação à pontuação na linha de base pela escala Norfolk-Qol-DN. O desfecho foi analisado em subgrupos de pacientes sem tratamentos anteriores e dos que utilizaram previamente medicamentos da classe dos estabilizadores de TTR (tafamidis ou diflunisal), ambos em comparação com grupos placebos. No subgrupo de pacientes sem utilização prévia de estabilizadores de TTR, o grupo intervenção obteve redução média de 6,5 pontos (DP: 24,3) na escala em relação à média da linha de base 67,5 (IC de 95%: 5 a 119), enquanto o grupo placebo apresentou aumento médio de 19,7 (DP: 23,7) em relação à linha de base média 50 (IC de 95%: 14 a 111). Em relação ao subgrupo de pacientes que utilizaram tafamidis anteriormente, o grupo intervenção demonstrou redução média de 0,9 (DP: 17,6) em relação à linha de base média 62,0 (IC de 95%: 10 a 113), enquanto o grupo placebo apresentou aumento médio de 17,9 (DP: 20,2) em relação à linha de base 54 (IC de 95%: 17 a 91).

**Obici et al., 2020**<sup>32</sup> apresentaram os resultados para cada um dos cinco domínios do Norfolk QOL-DN e o escore total que foi previamente publicado pelo estudo APOLLO, com variação da MMQ na linha de base de -21,1 (IC de 95%: -27,2 a -15,0; p < 1,10 x 10<sup>-10</sup>) entre o grupo patisirana e placebo. Ademais, a mudança do escore Norfolk QOL-DN desde a

linha de base até 18 meses em cada um dos cinco domínios favoreceu o grupo patisirana. Maiores diferenças entre os grupos patisirana e placebo foram observadas no domínio de funcionalidade física/neuropatia de fibras largas com mudança da MMQ de -10,2 (IC de 95%: -13,7 a -6,8) e atividades diárias, com mudança da MMQ de -4,7 (IC de 95%: -6,0 a -3,5).

**Yamashita et al., 2020<sup>33</sup>** avaliaram os participantes japoneses do estudo APOLLO em relação a escala Norfolk QOL-DN a partir da linha de base até o 18º mês. O grupo patisirana apresentou melhora na pontuação da escala Norfolk QOL-DN, com MMQ de 3,3 (EPM: 7,95) em comparação ao grupo placebo, com MMQ de 5,1 (EPM: 8,57). A diferença das variações de MMQ entre os grupos foi de -1,9 pontos.

**Adams et al., 2021<sup>34</sup>** avaliaram a qualidade de vida por meio da escala Norfolk QOL-DN. Após o acompanhamento de 12 meses na análise estendida foi observada a melhora da qualidade de vida no grupo que utilizou patisirana ao longo dos 18 meses do estudo APOLLO. Desde a linha de base houve redução média de 3,5 (IC de 95%: -8,1 a -0,3). Os pacientes do grupo placebo, provindos do estudo APOLLO, apresentaram melhora na qualidade de vida após iniciarem o tratamento com patisirana na análise de extensão de 12 meses, com redução média de 4,5 (IC de 95%: -9,6 a -0,7).

**Gentile et al., 2021<sup>35</sup>** avaliaram o efeito do patisirana sobre a qualidade de vida dos pacientes utilizando a escala Norfolk QOL-DN. Os pacientes apresentaram pontuação média de 64,2 na linha base e, ao final do estudo, 18 meses depois, obtiveram 57,4 pontos, uma redução de 6,8 na escala, sem informações de significância estatística. Em linhas gerais, 58,8% obtiveram aumento nas pontuações médias de Norfolk QOL-DN, 23,5% se mantiveram estáveis e 17,6% reduziram as pontuações na escala de qualidade de vida.

**Gorevic et al., 2021<sup>30</sup>** avaliaram o impacto da polineuropatia na qualidade de vida dos pacientes por meio da escala Norfolk QOL-DN, pela comparação indireta entre inotersena e patisirana, a partir dos estudos NEURO-TTR e APOLLO, respectivamente. Por uma análise de acompanhamento durante 15 meses, foi demonstrado favorecimento do patisirana em comparação com o intersena pela análise de MAIC, expresso pela diferença de variações entre os participantes que utilizaram patisirana e os que utilizaram inotersena de -11,3 (IC de 95%: -19,8 a -2,9; p: 0,009). A proporção de pacientes com melhora na qualidade de vida em relação à linha de base foi maior para o patisirana do que para inotersena, conforme mostrado pelo *odds ratio* de 18,1 (p < 0,001).

**Quan et al., 2022<sup>36</sup>** relataram as variações na escala Norfolk-QoL-DN para os subgrupos avaliados no estudo. No subgrupo Q1, a escala Norfolk QOL-DN indica que o grupo que recebeu patisirana obteve redução percentual de -17,9% (EPM: 9,3) em relação à linha de base, média de 39,7 (EPM: 4,7), enquanto o grupo placebo apresentou aumento de +49,4% (EPM: 22,9) em relação à linha de base média de 36,4 (EPM: 3,9). No subgrupo Q2, o grupo intervenção obteve redução percentual de -4,6% (EPM: 9,1) em relação à linha de base, média de 54,8 (EPM: 4,3), enquanto o grupo placebo

apresentou aumento de +56,6% (EPM: 11,8) em relação à linha de base, média de 50,9 (EPM: 4,9). No subgrupo Q3, os grupos intervenção e placebo apresentaram aumento na pontuação pela escala Norfolk QOL-DN, entretanto a média dos pacientes que receberam patisirana aumentou 12,3% (EPM: 11,0) em relação à linha de base, média de 59,4 (EPM: 3,7), enquanto a média do grupo placebo aumentou 46,7% em relação à linha de base, média de 65,4 (EPM: 4,7). Assim como em Q3, o subgrupo Q4 também apresentou aumento na escala nos grupos intervenção e placebo, em que a pontuação média pacientes que receberam patisirana aumentou 6,1% (EPM: 4,5) em relação à linha de base, média de 81,8 (EPM: 3,0), enquanto a média do grupo placebo aumentou 42,4% em relação à linha de base, média de 72,9 (EPM: 5,2).

#### *Decréscimo do nível NT-proBNP*

O fragmento NT-ProBNP é um biomarcador utilizado na predição de eventos cardiovasculares. O NT-ProBNP é expresso pelos cardiomiócitos clivados, de modo que a dosagem em elevadas concentrações plasmáticas desta substância apresenta relação com a sobrecarga e lesões cardíacas<sup>37</sup>.

**Adams et al., 2018<sup>18</sup>** avaliaram as medidas de estrutura e função cardíaca com a utilização do NT-proBNP na população do estudo APOLLO. Na linha de base do grupo patisirana, a concentração plasmática do marcador foi de 726,9 pg/mL (coeficiente de variação 220,3%). No grupo placebo a concentração foi de 711,1 pg/mL (coeficiente de variação 190,8%). Após 18 meses, a relação média geométrica ajustada para linha de base foi de 0,89 no grupo patisirana e 1,97 no placebo (proporção 0,45; P<0.001), apresentando um melhor desempenho do patisirana de 55% em relação ao grupo placebo.

**Solomon et al., 2019<sup>27</sup>** avaliaram uma subpopulação cardíaca a partir dos pacientes do estudo APOLLO. O grupo patisirana reduziu o nível de NT-proBNP em comparação ao placebo após 18 meses. Na linha de base a razão de mudança entre o patisirana/placebo foi de 0,63 (IC de 95%: 0,50 a 0,80), enquanto em 18 meses essa razão de mudança passou a ser 0,45 (IC de 95%: 0,34 a 0,59). No grupo patisirana 31,6% dos pacientes tiveram uma redução do nível de NT-proBNP no mês 18 em comparação com a linha de base. Além disso, 21,1% pacientes tiveram aumento no nível de NT-proBNP no mês 18 em relação a linha de base no grupo patisirana, enquanto esse aumento no grupo placebo foi de 58,3%.

Após o acompanhamento de 12 meses do estudo Global OLE foi verificado por **Adams et al., 2021<sup>34</sup>** variações da concentração plasmática de NT-proBNP, com pequenas alterações em relação à concentração aferida no final dos estudos APOLLO e OLE fase 2. No grupo APOLLO-placebo, houve variação de 837,39 pg/mL (EPM: 171,19) para 654,32 pg/mg (EPM: 149,75). No grupo APOLLO-patisirana, houve variação de 396,84 (EPM: 47,77) para 405,44 (EPM: 51,41). No grupo OLE fase 2, houve variação de 113,35 (EPM: 33,92) para 120,47 (EPM: 39,58).

## *Índice de massa corporal modificado (IMCm)*

O estado nutricional foi medido por meio do IMCm, definido como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros multiplicado pelo nível de albumina em gramas por litro. O cálculo complementa a limitação do Índice de Massa Corporal (IMC), que reflete estado físico, mas desconsidera o equilíbrio hídrico e a albumina sérica. O IMCm é um método acurado na avaliação do estado nutricional em populações com ATTRh e está relacionado à sobrevida, má-absorção e duração de distúrbios gastrointestinais<sup>38</sup>.

**Adams et al., 2018**<sup>18</sup> avaliaram o estado nutricional dos pacientes por meio da variação da MMQ, em relação à linha de base média, no IMCm. Pacientes que receberam patisirana obtiveram redução média de 3,7 (DP: 9,6) em relação a linha de base de 969,7 (DP: 210,5), enquanto o grupo placebo apresentou redução média de 119,4 (DP: 14,5) em relação a linha de base de 989,9 (DP: 214,2). Comparando os grupos, é observada uma diferença de  $115,7 \pm 16,9$  ( $p < 0,001$ ) entre os grupos.

**Planté-Bordeneuve et al., 2019**<sup>26</sup> relataram que o estado nutricional dos pacientes em tratamento com patisirana apresentou melhora, em comparação com tafamidis, pela diferença na variação média da linha de base de +47,40 (IC de 95%: -7,70 a 102,50).

**Gonzalez-Duarte et al., 2020**<sup>29</sup> avaliaram o efeito do patisirana sobre o estado nutricional dos pacientes. Não foram relatados os valores na linha de base e as variações nos grupos intervenção e placebo. Comparando-se os grupos, é observada uma diferença de 115,7 (IC de 95%: -82,4 a 149,0; valor-p:  $8,83 \times 10^{-11}$ ) do grupo patisirana em relação ao placebo.

**Yamashita et al., 2020**<sup>33</sup> avaliaram o estado nutricional do subgrupo de pacientes japoneses. O grupo patisirana apresentou melhora do estado nutricional desde a linha de base, com uma média dos MMQ de 26,5 (IC de 95%: -60,5 a 113,6) em comparação com uma média dos MMQ de -119,3 (IC de 95%: -209,8 a -28,9) no grupo placebo.

**Adams et al., 2021**<sup>34</sup> avaliaram o estado nutricional dos participantes que se manteve inalterado desde a linha de base dos estudos APOLLO e fase 2 OLE. Quando o estado nutricional na linha de base foi comparado entre o estudo APOLLO e o OLE Global, houve uma melhora no estado nutricional para o estudo OLE Global.

### **6.4.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia**

#### *Eventos Adversos (EA)*

Os eventos adversos (EA) graves foram considerados como qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer com o uso de qualquer dosagem, resultando em óbito, e EA que colocam a vida do paciente em risco, demandando

hospitalização e resultando em incapacidade. Os EA sérios são classificados quanto a sua intensidade (leves: facilmente tolerados; moderados: causam desconforto suficiente para interferir na vida diária; sério: incapacitantes e impedem a realização de atividades)<sup>18</sup>.

**Suhr et al., 2015<sup>25</sup>** avaliaram a segurança do uso do patisirana por meio da ocorrência de EA durante o tratamento. No subgrupo de pacientes tratados com patisirana 0,3mg/kg a cada três semanas, os EA relatados foram astenia, leucocitose, neutrofilia, náusea, rubor, boca seca, febre e disfagia, todos com 8,3% de frequência. Nos dados gerais, que compreendem todos os subgrupos por esquemas posológicos, os EA mais comuns foram reações relacionadas à infusão (10,3%), dor nas costas (6,9%) e astenia (6,9%). Não foram relatadas mudanças nos parâmetros hematológicos e nas funções hepáticas e renais.

**Adams et. al., 2021<sup>34</sup>** avaliaram a segurança do patisirana e placebo no estudo APOLLO. Em cada grupo, 97% dos pacientes relataram EA, a maioria de gravidade leve e moderada. Os EA mais relatados foram diarreia (37% no grupo patisirana e 38% no grupo placebo), edema periférico (30% e 22%, respectivamente), queda (17% e 29%, respectivamente), náusea (15% e 21%, respectivamente) e reações relacionadas à infusão (19% e 9%, respectivamente). A frequência de EA sérios (28% grupo patisirana e 36% no grupo placebo, respectivamente) e EA graves (36% e 40%, respectivamente) foi semelhante nos dois grupos. Os EAs que levaram a descontinuação do tratamento ocorreram mais no placebo (14%) do que no patisirana (5%). A morte ocorreu em sete pacientes (5%) no grupo patisirana e em seis pacientes (8%) no grupo placebo. As causas de morte foram principalmente de natureza cardiovascular, dentre elas parada cardíaca, morte cardíaca súbita e insuficiência cardíaca, e são consistentes com as esperadas em pacientes com ATTRh. A incidência de eventos adversos cardíacos (28% no grupo patisirana e 36% no grupo placebo), EA cardíacos graves (14% e 13%, respectivamente) e insuficiência cardíaca (9% e 10%, respectivamente) foram semelhantes nos dois grupos. A incidência de arritmias cardíacas foi menor com patisirana (19%) do que com placebo (29%).

**Planté-Bordeneuve et al., 2019<sup>26</sup>** avaliaram o perfil de segurança dos estudos APOLLO e Fx-005 de forma independente e encontraram frequência de EA e EA graves semelhantes entre os grupos de tratamento e placebo. No estudo APOLLO, nota-se no grupo placebo 14,3% das descontinuidades do tratamento devido a EA e, no grupo patisirana, de 4,7%. No estudo Fx-005, 4,8% dos participantes do grupo placebo descontinuaram o tratamento devido a EA e 6,2% no grupo tafamidis. Em nenhum dos estudos houve mortes consideradas relacionadas aos tratamentos. Não ocorreram alterações laboratoriais clinicamente relevantes no ECR do patisirana (a partir da contagem de plaquetas e indicadores de função hepática ou renal) e do tafamidis (indicadores da função da tireóide).

**Solomon et al., 2019<sup>27</sup>** avaliaram o perfil de segurança do patisirana detalhando os eventos cardíacos para a subpopulação cardíaca. A proporção de pacientes com EA cardíacos foi semelhante entre os grupos patisirana e placebo. No grupo patisirana 32,2% dos participantes tiveram EA cardíacos, em comparação com 36,1% dos participantes no grupo

placebo. Da mesma forma, os EA graves no grupo patisirana ocorreram em 13,5% dos participantes e no grupo placebo em 13% dos participantes. Em contrapartida, o EA arritmia cardíaca ocorreu mais frequentemente no grupo placebo (30,6%), se comparado ao grupo patisirana (18,9%). As cinco mortes (5,6%) que ocorreram no grupo patisirana foram consideradas de natureza cardiovascular, enquanto das quatro mortes (11,1%) que ocorreram no grupo placebo, apenas uma foi considerada de natureza cardiovascular. Das outras três mortes, uma apresentava origem desconhecida e as demais origens não cardiovasculares.

**Lin et al., 2020<sup>31</sup>** avaliaram o perfil de segurança do patisirana e dos estabilizadores de TTR, com resultados dos ensaios clínicos OLE fase 2 e APOLLO. A partir da análise geral do estudo OLE, dos 27 pacientes analisados, sete pacientes (26%) apresentaram pelo menos um EA grave, sendo que, dentre esses, dois pacientes (7,4%) apresentaram osteonecrose. Para análise do subgrupo dos sete pacientes em utilização de apenas patisirana, seis pacientes (85,7%) apresentaram EA, dois pacientes (28,6%) apresentaram EA sérios e dois pacientes (28,6%) EA graves, houve uma morte (14,3%) que de acordo com os investigadores foi devido ao infarto do miocárdio. O subgrupo dos 13 pacientes que utilizaram patisirana com tafamidis, todos tiveram a ocorrência de EA, sendo que quatro pacientes (30,8%) apresentaram EA graves e dois pacientes (15,4%) apresentaram EA sérios. Todos os sete pacientes que realizaram a associação concomitante do patisirana com diflunisal tiveram EA, teve uma morte (14,3%) que segundo os investigadores foi devido ao câncer gastrointestinal.

Com relação à tolerabilidade e segurança do tratamento com patisirana, no estudo APOLLO, a maior parte dos pacientes apresentaram EA leves e moderados. O EA mais comum foi diarreia (47,2% para pacientes sem uso prévio de estabilizador de TTR; 25,7% uso prévio de tafamidis e 33,3% uso prévio de diflunisal) e edema periférico (33,0% para pacientes sem uso prévio de estabilizador de TTR; 17,6% uso prévio de tafamidis e 28,9% uso prévio de diflunisal).

**Coelho et. al., 2020<sup>28</sup>** avaliaram a ocorrência de EA no estudo OLE. EAs foram relatados por 96% dos pacientes e maioria foram considerados leves e moderados. Os mais comuns foram rubor leve (26%), reação relacionada à infusão, diarreia, nasofaringite, náusea, vômito, infecção do trato urinário e ferimentos (22%). Os EA graves foram reportados por 26% dos pacientes, dos quais nenhum foi relacionado ao patisirana. Houve duas mortes (7%) durante o estudo. Não foram observadas mudanças significativas relacionadas ao patisirana nos parâmetros hematológicos e nas funções hepática, renal e tireoidiana.

**Yamashita et al., 2020<sup>33</sup>** avaliaram a ocorrência de EA na população japonesa. Foram reportadas as ocorrências de pelo menos um EA no grupo patisirana em seis dos sete pacientes (85,7%) e no grupo placebo em todos os nove pacientes (100%). O patisirana foi bem tolerado na subpopulação japonesa, com a maior parte dos EAs sendo considerados leves ou moderados. Foram relatados 28,6% e 44,4% de EA graves nos grupos patisirana e placebo, respectivamente. Não houve mortes nos grupos patisirana e placebo de pacientes japoneses. Os EAs de maior ocorrência

no grupo patisirana foram pneumonia (28,6%), reação relacionada à infusão (14,3%), nasofaringite (14,3%) e queimadura térmica (14,3%). No grupo placebo foram quedas (44,4%), reação relacionada à infusão (33,3%), nasofaringite (22,2%), contusão (22,2%), queimadura térmica (22,2%), desidratação (22,2%), tontura (22,2%) e sonolência (22,2%).

**Adams et al., 2021<sup>34</sup>** avaliaram a ocorrência de EA no OLE Global. Foram reportados EA em 204 (97%) dos 211 pacientes, a maioria de gravidade leve a moderada. Os EA graves foram reportados por 61 pacientes (29%). Os EA sérios foram reportados por 82 pacientes (39%), sendo que dois pacientes (1%) foram relacionados diretamente com o tratamento, um paciente apresentou desconforto abdominal e o outro teve dois eventos associados ao extravasamento do medicamento. Os EA comuns, com maior relevância, tiveram-se que 41 pacientes (19%) reportaram diarreia, 36 pacientes (17%) edema periférico e 34 pacientes (16%) infecção do trato urinário. O EA relacionada a reação à infusão ocorreu em 25 pacientes (12%). Nenhum evento adverso cardíaco possui relação com o medicamento de estudo e nenhuma das 23 mortes (11%) se encontram relacionadas ao tratamento.

**Gentile et al., 2021<sup>35</sup>** avaliaram o perfil de segurança de 17 pacientes (13 em uso exclusivo do patisirana e quatro pacientes em uso concomitante de tafamidis) e obteve-se a correlação entre os três casos de eventos adversos relatados ao uso de pré-medicação, nos quais obteve-se melhora após terapia medicamentosa apropriada. Três pacientes interromperam temporariamente a terapia por hospitalizações em decorrência de anemia grave, febre e diarreia, respectivamente, com retorno à terapia após a alta. Considerou-se improvável que as três mortes relatadas (duas mortes súbitas, com provável origem cardíaca, e uma morte por complicações após grave desidratação) tivessem relação com a infusão de patisirana.

## 6.4 Certeza geral da evidência

O demandante apresentou a classificação da certeza da evidência que foi realizada por meio da metodologia GRADE, sendo conduzida para cada desfecho conforme apresentado na Figura 10. A metodologia GRADE foi empregada novamente (Tabela 3) e para o ECR APOLLO a certeza de evidência foi considerada alta para todos os desfechos avaliados (críticos e importantes), esse resultado apresentou concordância entre a análise do parecerista e do demandante. Entretanto, para os estudos observacionais avaliados no desfecho qualidade de vida (Gentile et al., 2021<sup>35</sup>) e nos eventos adversos (Suhr et al., 2015<sup>25</sup> e Gentile et al., 2021<sup>35</sup>) a certeza da evidência foi rebaixada para moderada e baixa, respectivamente. Para qualidade de vida, o domínio evidência indireta foi considerado grave, uma vez que o estudo em questão não avaliou separadamente os pacientes com amiloidose ATTRh de acordo com o estágio da doença. Da mesma forma, para o desfecho de eventos adversos além do rebaixamento do domínio evidência indireta, a certeza da evidência para o domínio risco de viés também foi considerada grave.

**Figura 10.** Classificação da certeza da evidência apresentada pelo demandante

Avaliação da certeza da evidência							Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delinseamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
<b>Mudança na modified Neuropathy Impairment Score+7</b>								
2	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
<b>Qualidade de vida (Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy)</b>								
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Força motora (NIS-weakness)</b>								
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Incapacidade (Raach-built Overall Disability Scale)</b>								
2	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Teste de caminhada (10-m walk test)</b>								
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Estado Nutricional (Índice de Massa Corporal)</b>								
2	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Sintomas autonômicos (Composite Autonomic Symptom Score)</b>								
2	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Função cardíaca (NT-proBNP)</b>								
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Mudança de estágio PND</b>								
2	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos associados ao tratamento</b>								
2	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos graves</b>								
2	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos que levaram à descontinuação</b>								
2	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

Fonte: Dossiê do demandante.

**Tabela 3.** Perfil de evidências sobre a eficácia e efetividade do tratamento de pacientes com ATTRh, com patisirana comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE

Avaliação da certeza da evidência							Certeza da evidência	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

**Mudança no escore modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7)**

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A variação da média dos mínimos quadrados e erro médio padrão na linha de base variou $-6,0 \pm 1,7$ para o grupo patisirana e $28,0 \pm 2,6$ para o grupo placebo. A diferença entre as médias foi de -34,0 pontos (IC 95%: -39,9 a -28,1; valor-p <0,001)	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	----------	---------

**Qualidade de vida Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN)**

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Houve uma redução na pontuação da escala para o grupo patisirana, com uma variação média dos mínimos quadrados e erro médio padrão de -6,7 (1,8), para o grupo placebo esse valor foi de 14,4 (2,7). A diferença entre as médias foi de -21,1 pontos (IC 95%: -27,2 a -15,0; p<0,001).	⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
1	estudo observacional	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	Gentile et al., 2021 relatou redução da pontuação da escala Norfolk-QOL-DN para pacientes em uso de patisirana de 64,2 para 57,4 após 18 meses de tratamento	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

**Função cardíaca mensurada pelo nível da porção N-terminal do péptido natriurético tipo B (NT-proNBP)**

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A relação média geométrica ajustada para linha de base foi de 0,89 no grupo patisirana e 1,97 no placebo (p<0,001), apresentando um melhor desempenho do patisirana.	⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	----------	------------

### Índice de massa corporal modificado (IMCm)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Pacientes do grupo patisirana obtiveram redução média de -3,7 (Desvio padrão -DP: 9,6) em relação a 969,7 (DP: 210,5), enquanto o grupo placebo apresentou redução média de -119,4 (DP: 14,5) em relação a 989,9 (DP: 214,2). Comparando-se os grupos, é observada uma diferença de $115,7 \pm 16,9$ ( $p < 0,001$ ) do grupo patisirana em relação ao placebo.	⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	-------------	------------

### Eventos adversos (EA)

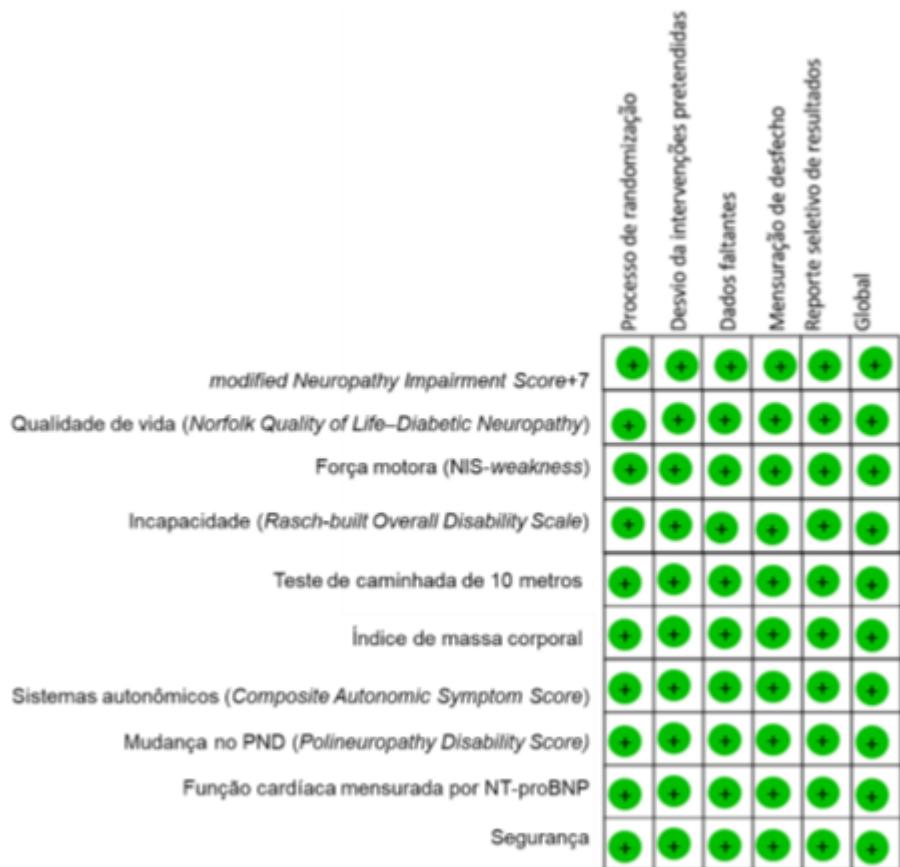
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Os eventos adversos (EA) ocorreram em 97% dos participantes no grupo patisirana e no grupo placebo. A intensidade dos EA foi em sua maioria leves e moderados. Os EA mais comuns foram diarreia, edema periférico, náusea e reações relacionadas à infusão. Os EA graves (36% no grupo patisirana e 40% no grupo placebo) e a incidência de EA cardíacos (28% no grupo patisirana e 36% no grupo placebo) foram semelhantes em ambos os grupos.	⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
2	estudo observacional	grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	Os estudos apresentados relataram a tolerabilidade do uso do patisirana. Demonstrando baixa frequência de eventos adversos graves.	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

a. Os autores não relataram dados do desfecho apenas para participantes com ATTRh estágio 2.

b. Um dos estudos possui risco geral de viés grave para este desfecho.

Para análise do risco de viés do ECR, o demandante utilizou a ferramenta RoB 2.0, no qual foram analisados os domínios processo de randomização (em Inglês, *randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (em Inglês, *deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (em Inglês, *missing outcome data*), mensuração do desfecho (em Inglês, *measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (em Inglês, *selection of the reported result*) e viés geral (em Inglês, *overall bias*). O ECR de fase 3 APOLLO apresentou baixo risco de viés em todos os domínios avaliados para cada desfecho (Figura 11).

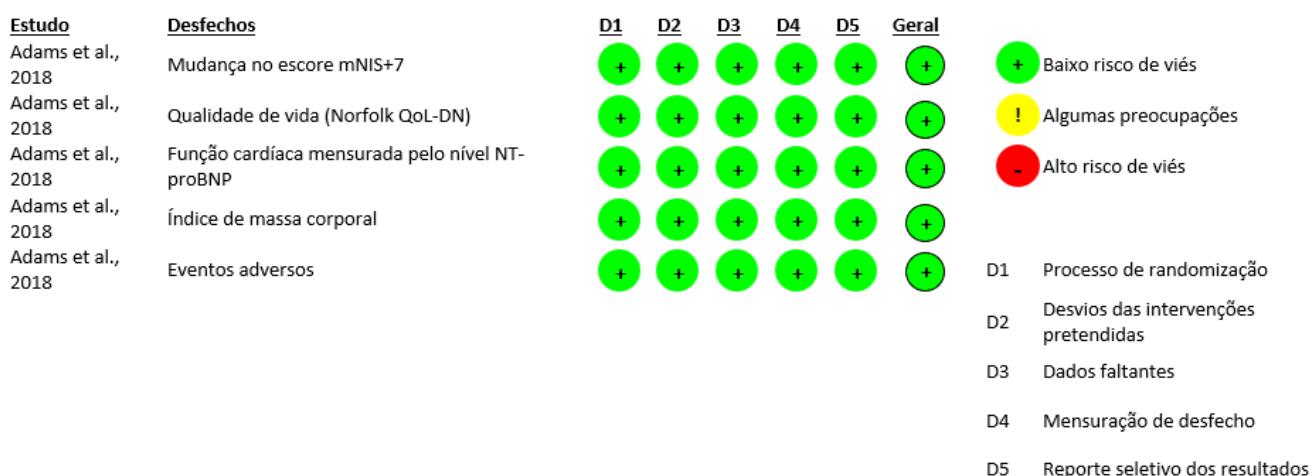
**Figura 11.** Avaliação do risco de viés do demandante dos desfechos do estudo APOLLO pelo RoB 2.0



Fonte: Dossiê do demandante.

A nova avaliação da qualidade metodológica utilizando apenas os desfechos críticos selecionados de acordo com o PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar<sup>13</sup>também foi realizada utilizando a ferramenta Risco de Viés em ensaios clínicos randomizados (em inglês, Risk of Bias in randomized clinical trials - RoB 2.0). Os cinco desfechos avaliados para o estudo de **Adams et al. (2018)**<sup>18</sup>também apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios da ferramenta RoB 2.0 (Figura 12).

**Figura 12.** Avaliação do risco de viés em estudos clínicos experimentais (RoB 2.0)

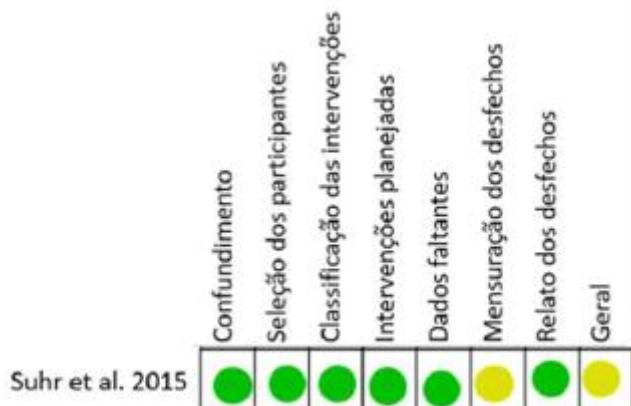


mNIS+7: *modified Neuropathy Impairment Score +7*; Norfolk QOL-DN: *Quality of Life-Diabetic Neuropathy*; IMC: índice de massa corporal; NT-proBNP: porção N-terminal do péptido natriurético tipo B.

Fonte: Elaboração própria.

Após refazer os critérios de busca, foi selecionado um estudo observacional (Gentile et al., 2021<sup>35</sup>), e o seu risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta Risco de Viés em Estudos Não Randomizados - de Intervenções (em inglês, Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions - ROBINS-I). Além disso, também foi avaliado por meio dessa ferramenta o mesmo ensaio clínico de fase 2 não randomizado avaliado pelo demandante (Suhr et al., 2015<sup>25</sup>). Assim, a avaliação do risco de viés pelo demandante para o estudo de Suhr et al., 2015<sup>25</sup> está apresentada na Figura 13.

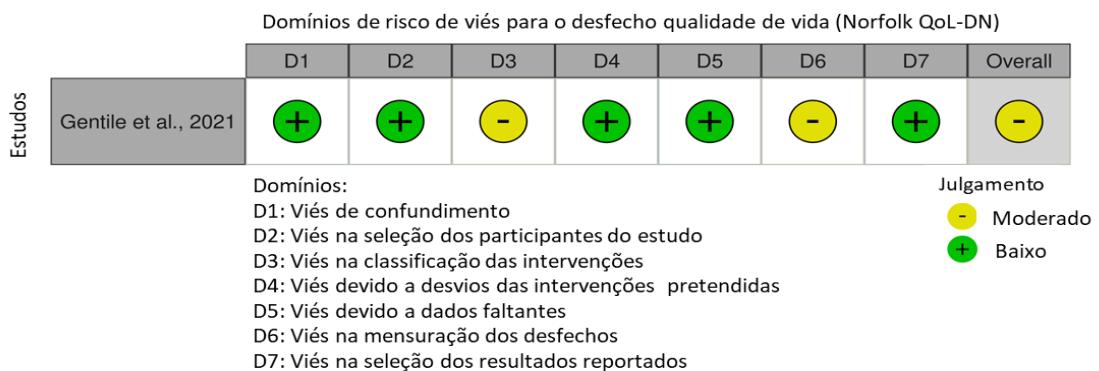
**Figura 13.** Avaliação do risco de viés do ensaio clínico fase 2 pelo ROBINS-I



Fonte: Dossiê do demandante

A nova avaliação do risco de viés por meio da ferramenta ROBINS-I considerou cada desfecho avaliado de forma individual. Para o desfecho qualidade de vida, o estudo de Gentile et al., 2021<sup>35</sup> recebeu a classificação de moderado risco de viés para os domínios viés na classificação das intervenções e viés na mensuração dos desfechos (Figura 14).

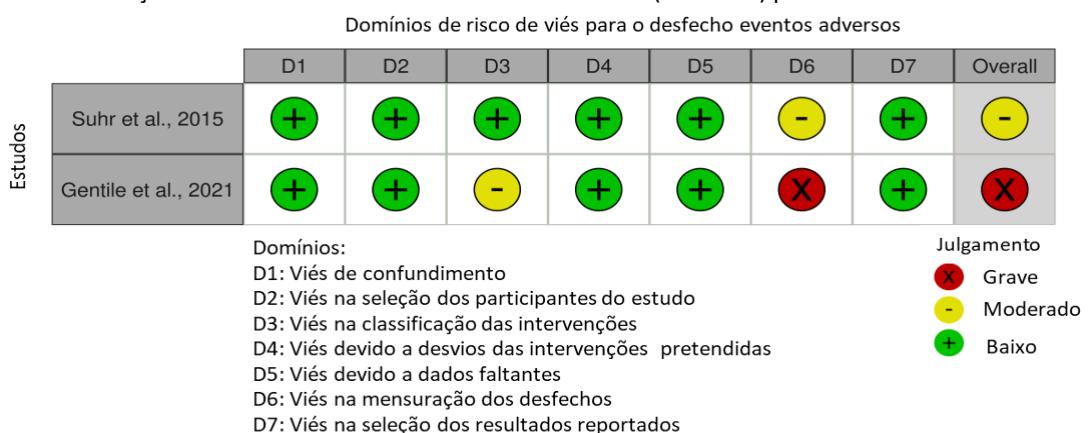
**Figura 14.** Avaliação do risco de viés em estudos observacionais (ROBINS-I) para o desfecho qualidade de vida (Norfolk QoL-DN)



Fonte: Elaboração própria.

Para o desfecho de eventos adversos (Figura 15) foi possível avaliar o estudo de Suhr et al., 2015<sup>25</sup> e Gentile et al., 2021<sup>35</sup> que apresentaram a classificação do risco de viés moderado e grave, respectivamente. O estudo de Suhr et al., 2015<sup>25</sup> apresentou risco de viés na mensuração dos desfechos, uma vez que se trata de um estudo aberto, não houve cegamento dos participantes e dos avaliadores. Por sua vez, o estudo de Gentile et al., 2021<sup>35</sup> apresentou risco de viés grave na mensuração dos desfechos, por não relatarem a frequência e nem a forma de julgamento dos eventos adversos.

**Figura 15.** Avaliação do risco de viés em estudos observacionais (ROBINS-I) para o desfecho eventos adversos



Fonte: Elaboração própria.

## 6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O medicamento patisirana demonstrou a capacidade de retardar a progressão neuropática da ATTRh e promover a melhoria do aspecto neuropático da doença, observada pela redução da pontuação na escala mNIS+7 após o uso de patisirana por 18 meses. No geral, a maioria das publicações não apresentaram resultados estratificados para pacientes nos diferentes estágios da ATTRh. Tal segmentação seria importante para avaliar a eficácia e efetividade do medicamento para os diversos estágios da ATTRh, uma vez que cada um deles representa um prognóstico diferente para a doença. Além disso, uma das propostas de incorporação do patisirana apresentadas pelo demandante contempla apenas pacientes com

ATTRh no estágio 2. Apenas a publicação original do estudo APOLLO, Adams et al., 2018<sup>18</sup>, apresentou análise de subgrupo contemplando as variações nas escalas mNIS+7 e Norfolk-QoL-DN por estágios e foram observadas melhorias com o uso de patisirana, tanto para pessoas do estágio 1 quanto para pessoas do estágio 2.

O patisirana também apresentou redução do NT-proBNP, que se relaciona diretamente com a redução de eventos cardíacos em pessoas com ATTRh. Também houve melhora no estado nutricional dos participantes dos estudos, observada a partir do aumento do IMCm.

No geral, o patisirana é bem tolerado. A maioria dos eventos adversos registrados no estudo APOLLO são de gravidade leve a moderada e os eventos que levaram à descontinuação do tratamento aconteceram mais no grupo placebo que no grupo patisirana. O número de óbitos ao longo do acompanhamento dos participantes foi similar entre os grupos. As mortes (n=7) relatadas durante o uso de patisirana no estudo APOLLO estavam relacionadas a complicações cardíacas associadas à ATTRh. No estudo observacional realizado por Gentile et al., 2021<sup>35</sup>, foram relatados três óbitos, mas constatou-se que não estavam associados ao uso de patisirana.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou um modelo de estados transicionais de Markov para análise de custo-utilidade (ACU), com o objetivo de avaliar os custos e benefícios do medicamento patisirana, em comparação com melhores cuidados de suporte (em inglês, *best supportive care* – BSC), no tratamento de pacientes com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que não responderam adequadamente ao tratamento com tafamidis. A análise foi desenvolvida sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 25 anos. Conforme recomendação do Ministério da Saúde, foram aplicadas taxas de desconto de 5% para os custos e desfechos clínicos<sup>39</sup>.

O Quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde<sup>39</sup>.

**Quadro 8.** Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-utilidade	Adequado
<b>Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Patisirana X melhores cuidados de suporte (BSC)	Adequado.
<b>População em estudo e Subgrupos</b>	Pacientes com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que não	Adequado

	responderam adequadamente ao tratamento com tafamidis	
<b>Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ)	Adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	<i>Life-time</i> considerando horizonte de 25 anos	Parcialmente adequado. O horizonte temporal proposto se baseou na idade de início dos pacientes no modelo e na expectativa de vida da população brasileira. Entretanto, pacientes com ATTRh apresentam expectativa de vida reduzida.
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano	Adequado.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
<b>Medidas da efetividade</b>	Anos de vida ganhos e Anos de Vida Ajustados por Qualidade (AVAQ)	Adequado.
<b>Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Foram consideradas as probabilidades de ocorrência de desfechos com base no ECR pivotal. As características demográficas dos pacientes incluídos na análise, bem como a distribuição dos pacientes nos estados de saúde foram obtidos dos pacientes acompanhados pelo CEPARM.	Adequado.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, acompanhamento e monitoramento dos pacientes em diferentes estados de saúde, melhores cuidados de suporte e manejo de eventos adversos	Adequado.
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Real (R\$)	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	Modelo de estados transicionais de Markov	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	O modelo de custo-utilidade proposto baseou-se em treze estados de saúde caracterizados pela combinação do escore PND e do biomarcador NT-proBNP.	Parcialmente adequado. Na ausência de desfechos objetivos que definam melhor o caráter multissistêmico da doença, os estados de saúde se baseiam em desfechos substitutos, como o nível do biomarcador NT-proBNP para definição da cardiopatia.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	A análise de sensibilidade determinística univariada foi conduzida variando os valores básicos dos principais parâmetros de entrada um de cada vez dentro do IC de 95%, com base em seus erros padrão (SE). A robustez do modelo foi avaliada por meio de uma análise probabilística com 1.000 iterações de Monte Carlo.	Adequado

BCS: melhores cuidados de suporte (do Inglês, *best supportive care*); CEPARM: Centro de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello.

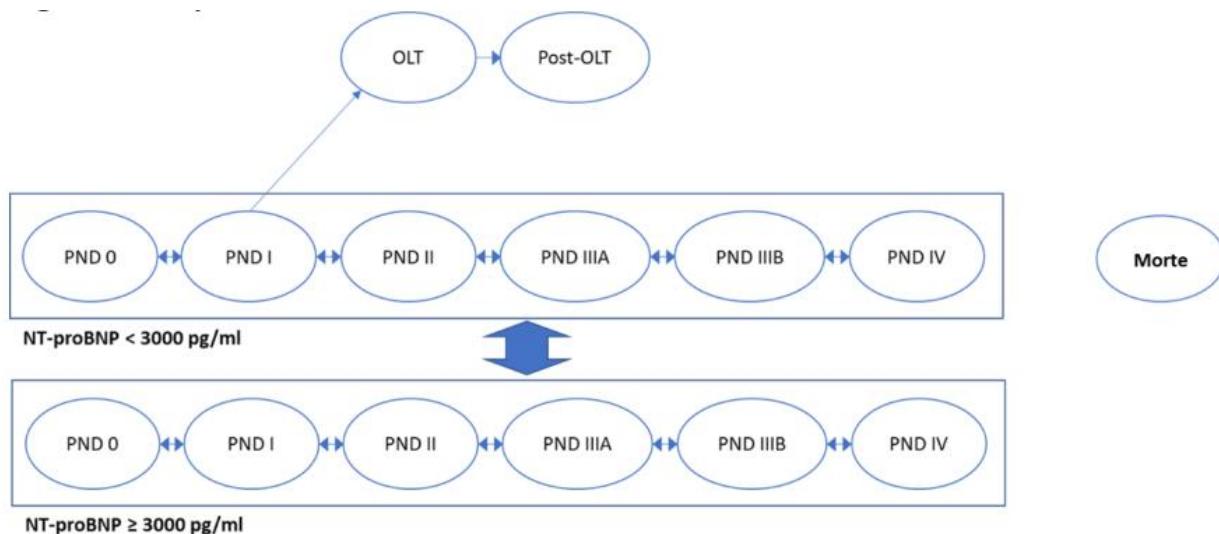
### 7.1.1. Descrição do modelo

O modelo de custo-utilidade proposto baseou-se em 13 estados de saúde, com ciclos semestrais gerados pela combinação do escore PND e do biomarcador NT-proBNP. O PND é utilizado na prática clínica para mensurar os sintomas

de polineuropatia<sup>11</sup>. Já o NT-proBNP foi considerado como um biomarcador para a cardiomiopatia, por apresentar uma correlação com a espessura anormal da parede do septo interventricular e tensão do septo basal<sup>40</sup>. Além dos diferentes estados PND e NT-proBNP, foi considerado o estado morte que pode receber pacientes a partir de qualquer outro estado de saúde. A Figura 16 apresenta os estados de saúde propostos e as possibilidades de transição entre eles (representadas pelas setas azuis). Os estados de saúde desta ACU são os seguintes:

- NT-proBNP < 3000 pg/ml e PND estágio 0;
- NT-proBNP < 3000 pg/ml e PND estágio I;
- NT-proBNP < 3000 pg/ml e PND estágio II;
- NT-proBNP < 3000 pg/ml e PND estágio IIIA;
- NT-proBNP < 3000 pg/ml e PND estágio IIIB;
- NT-proBNP < 3000 pg/ml e PND estágio IV;
- NT-proBNP > 3000 pg/ml e PND estágio 0;
- NT-proBNP > 3000 pg/ml e PND estágio I;
- NT-proBNP > 3000 pg/ml e PND estágio II;
- NT-proBNP > 3000 pg/ml e PND estágio IIIA;
- NT-proBNP > 3000 pg/ml e PND estágio IIIB;
- NT-proBNP > 3000 pg/ml e PND estágio IV;
- Morte.

**Figura 16.** Esquema do modelo de Markov



Nota: Segundo o demandante, considerando o perfil de pacientes brasileiros e a informação de médicos especialistas, não foram considerados os estados “OLT” (transplante hepático) e “Post-OLT” (acompanhamento após transplante hepático), apesar de representados esquematicamente no modelo original.

Fonte: Dossiê do demandante

## 7.1.2. Parâmetros clínicos e de efetividade

A população-alvo consiste em pacientes com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentaram resposta inadequada ao tafamidis. O modelo assumiu que todos os pacientes entram no modelo nos estados PND IIIa ou IIIb, embora nem todos os pacientes com resposta inadequada ao tafamidis serem necessariamente classificados como estágio 2.

Para informar a distribuição dos pacientes nos estados de saúde no início do modelo de acordo com o estágio PND e o nível de NT-proBNP foram obtidos, respectivamente, dados do CEPARM e dados do estudo APOLLO. Com base no perfil de pacientes brasileiros apresentado pelo CEPARM, foi definido que 48,2% dos pacientes entrariam no modelo no estado PND IIIa e 51,8% no estado PND IIIb (ambos estados PND IIIa e IIIb representam polineuropatia em estágio 2). As características dos pacientes no modelo como idade, sexo e peso médio também foram obtidos dos pacientes em tratamento no CEPARM (Figura 17).

**Figura 17.** Características basais da população do modelo na análise do caso-base (Tabela 12 do dossiê do demandante).

Características Demográficas	Input do modelo	Valor inferior	Valor superior
<b>Idade inicial (anos)</b>	52,89*	45,65	74,59
<b>Proporção de homens</b>	58,3%	35,5%	79,4%
<b>Peso corporal (kg)</b>	64,61*		
<b>Pacientes em estágio PND IIIa</b>	48,2%		
<b>Pacientes em estágio PND IIIb</b>	51,8%		
<b>Níveis NT-proBNP dentro do PND 1</b>			
<b>NT-proBNP &lt; 3000 pg/mL</b>	87,5%		
<b>NT-proBNP ≥ 3000 pg/mL</b>	12,5%		
<b>Níveis NT-proBNP (pg/mL)</b>	1,263	1.004	1.522

Notas: \* média de idade das populações em estágios PND I e IV; PND: escala de incapacidade por polineuropatia; NT-proBNP: Peptídeo Natriurético N-Terminal Tipo-B.

Fonte: Dossiê do demandante

As probabilidades de transição entre os estados de saúde foram calculadas a partir dos dados do estudo APOLLO estruturados numa matriz que comparou os escores PND e níveis de NT-proBNP na linha de base e após 18 meses de acompanhamento. As probabilidades foram calculadas pelo método Bayesiano usando a distribuição de Dirichlet. Para ambas as intervenções, as probabilidades de transição foram estendidas para todo o horizonte temporal da ACU, apesar de os dados do estudo APOLLO se restringirem a 18 meses de acompanhamento.

A probabilidade de evoluir para morte a partir dos estados de saúde foi baseada na Tábua de Mortalidade do IBGE ajustada ao risco de morte para pacientes com ATTRh (HR=2,52 para os pacientes com NT-proBNP < 3000 pg/mL). Para pacientes com NT-proBNP ≥3000 pg/mL, o risco de morte foi calculado como 1/0,508 em relação ao estado NT-proBNP <3000 pg/mL de acordo com o estudo THAOS<sup>40</sup>.

Os parâmetros de utilidade aplicados ao modelo foram derivados dos resultados do estudo APOLLO, avaliados pelo instrumento EQ-5D. De acordo com o estudo, a qualidade de vida e suas respectivas utilidades mudam com o passar do tempo, a depender do tratamento recebido, mesmo com a manutenção do PND. Considerando que o instrumento EQ-5D não é sensível o suficiente para captar mudanças na qualidade de vida decorrentes de mudanças dos sintomas autonômicos e em outras variáveis, os valores de utilidade foram estimados a partir de uma análise de regressão, que correlacionou a qualidade de vida com os identificadores dos estados de saúde adotados no modelo. O modelo de regressão incluiu como covariáveis a pontuação PND (0, I, II, IIIA, IIIB e IV), o nível do biomarcador NT-proBNP (<3000 pg/ml ou ≥3000 pg/ml), o tratamento recebido e o tempo de tratamento.

Os parâmetros do modelo final de regressão são descritos na Figura 18.

**Figura 18.** Parâmetros para a regressão dos valores de qualidade de vida (Tabela 23 do dossiê do demandante).

Parâmetros da regressão	Valor	Erro Padrão	Pr >   t	Fonte
<b>Tratamento com patisirana</b>	-0,05582	0,05473	0,3082	Estudo APOLLO
<b>Tratamento com placebo</b>	-0,02206	0,05617	0,6946	Estudo APOLLO
<b>Tempo (meses)</b>	-0,00647	0,002315	0,0053	Estudo APOLLO
<b>Tempo x tratamento com patisirana</b>	0,01011	0,00274	0,0002	Estudo APOLLO
<b>Tempo x tratamento com placebo</b>	0			Estudo APOLLO
<b>PND 0</b>	0,8618	0,1231	<0,0001	Estudo APOLLO
<b>PND I</b>	0,7163	0,05091	<0,0001	Estudo APOLLO
<b>PND II</b>	0,5705	0,05069	<0,0001	Estudo APOLLO
<b>PND IIIA</b>	0,5025	0,05042	<0,0001	Estudo APOLLO
<b>PND IIIB</b>	0,3085	0,05057	<0,0001	Estudo APOLLO
<b>PND IV</b>	0			Estudo APOLLO
<b>NT-ProBNP (&lt;3000 pg/mL)</b>	0,01167	0,02785	0,6754	Estudo APOLLO
<b>NT-ProBNP (≥3000 pg/mL)</b>	0			Estudo APOLLO

Fonte: dossiê do demandante.

A análise foi realizada nos registros agrupados do EQ-5D no início do estudo, aos 9 e aos 18 meses em ambos os braços de tratamento. Além dos parâmetros de regressão, as seguintes regras foram aplicadas à estimativa dos valores de utilidade para ambos os braços:

- As utilidades a qualquer momento não podem exceder a utilidade da população geral com idade e sexo correspondentes;
- Após 15 anos a mudança de utilidade em função de tempo é interrompida, independente do escore PND;
- O decréscimo de utilidade em dado estado não pode ser menor que a utilidade na linha de base (tempo zero) do estado PND subsequente;

Além disso, considerando que o EQ-5D não captura os impactos dos sintomas autonômicos na qualidade de vida, foram assumidos os seguintes valores de redução na utilidade para disfunção autonômica referente à população do Reino Unido:

- PND II: 0,0727;
- PND IIIA, IIIB e IV: 0,1243.

Os valores máximos de utilidade aplicados ao braço patisirana, e mínimos, aplicados ao braço BSC, em cada estado de saúde estão representados no Figura 19 a seguir.

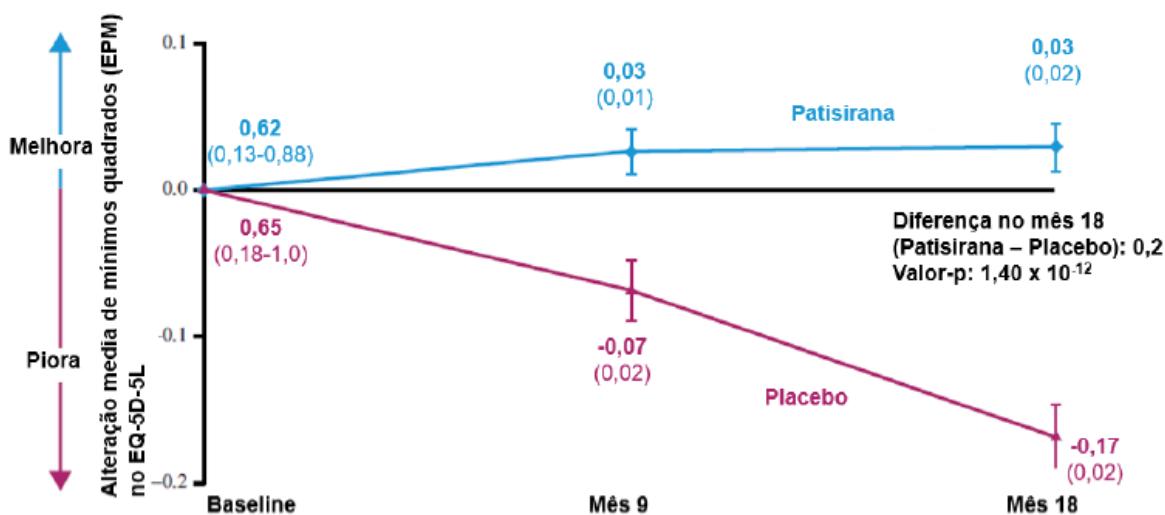
**Figura 19.** Valores de utilidade aplicados ao modelo (Tabela 24 do dossiê do demandante).

Estado de Saúde	Máximo (patisirana)	Mínimo (BSC)
PND 0	1,000	0,268
PND I	1,000	0,122
PND II	1,000	-0,024
PND IIIA	1,000	-0,092
PND IIIB	0,920	-0,286
PND IV	0,611	-0,594

Fonte: Dossiê do demandante.

Entretanto, quando se observa os resultados da qualidade de vida avaliados pelo EQ-5D no estudo APOLLO, acredita-se que seja improvável que pacientes nos estágios PND 0 a IIIA com ATTRh tenham utilidade igual a um, que corresponde à saúde perfeita, mesmo que estejam em uso de patisirana (Figura 20).

**Figura 20.** Alteração EQ-5D-5L no estudo APOLLO na população com intenção de tratar



Fonte: Dossiê do demandante.

### 7.1.3. Custos

A ACU considerou os custos diretos referentes ao tratamento medicamentoso, incluindo os custos de aquisição, administração, e pré-medicação, custo de monitoramento da doença e custos com tratamento de eventos adversos.

O demandante apresentou dois cenários de preço de aquisição do medicamento:

- I. Modelo de compra no mercado nacional (preço de R\$39.420,13 por frasco com 10 mg de patisirana, com a incidência de PIS/COFINS e 18% de ICMS), e
- II. Modelo de aquisição por importação direta (preço de R\$31.457,62 por frasco com 10 mg de patisirana, sem a incidência de PIS/COFINS e ICMS).

O custo do tratamento foi estimado a partir do cálculo da posologia (0,3 mg/kg a cada três semanas) com o peso médio dos pacientes informado pelo CEPARM (64,61kg). Para a duração do tratamento foi feita uma projeção a partir dos dados do estudo APOLLO utilizando uma função log-normal, uma vez que não há dados referente à taxa de descontinuação do tratamento para o horizonte temporal proposto (25 anos).

Além do custo do patisirana foram incluídos os custos de um regime de pré-infusão com dexametasona, ranitidina, paracetamol e hidroxizina, estimado em R\$9,76 por administração. De acordo com o SIGTAP, o custo de administração endovenosa é de R\$0,00 (improvável).

Para cada estado de saúde relacionado a escore do PND foram estimados os custos referentes ao acompanhamento, monitoramento e cuidados de suporte. Estes custos foram estabelecidos a partir de um painel de especialistas com experiência no tratamento da ATTRh. No painel, foram levantados os principais recursos consumidos pelos pacientes no tratamento dos sintomas relacionados à polineuropatia e à cardiomiopatia. Os custos finais atribuídos a cada estado de saúde variaram de R\$3.263 para pacientes com PND I sem cardiomiopatia, até R\$56.985 para pacientes com PND IIIa com cardiomiopatia. Estes custos estão apresentados no Figura 21, a seguir.

**Figura 21.** Análise de custos de utilização de recursos para cada estado de saúde (Tabela 27 do dossiê do demandante).

Custos por estados de saúde	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND 4
<b>Custos (R\$) por ciclo relacionados a polineuropatia</b>	3.263,12	2.604,29	4.026,48	4.076,93	15.040,93
<b>Custos únicos (R\$)</b>	0,00	114,65	772,99	2.019,07	6.582,75
<b>Estado de saúde relacionado a cardiomiopatia</b>	NT-proBNP < 3000 pg/mL	NT-proBNP ≥ 3000 pg/mL			
<b>Custos (R\$)</b>	33.453,29		56.985,05		
<b>Redução da utilização de recursos de saúde com patisirana</b>	Relacionados polineuropatia	a Relacionados cardiomiopatia	a		
<b>Redução estimada (%)</b>	43%		33%		

Fonte: Dossiê do demandante.

A ACU considerou também custos relacionados com tratamento de eventos adversos graves relacionados a ambas as intervenções. A probabilidade de ocorrência de eventos adversos por ciclo foi calculada a partir da divisão da incidência cumulativa apresentada no estudo APOLLO pela duração do tratamento, ajustada para a duração do ciclo. Os custos foram estimados a partir da literatura e corrigidos pela inflação, ou pela técnica de microcusteio (Figura 22).

**Figura 22.** Custos unitários dos eventos adversos (Tabela 28 do dossiê do demandante).

Evento adverso	Custos unitários de eventos adversos (R\$)	Fonte
<b>Diarreia</b>	R\$ 783,64	Fernandes, 2011 (inflacionado para 2022) (114)
<b>Insuficiência cardíaca</b>	R\$ 17.287,57	Fernandes, 2011 (inflacionado para 2022) (114)
<b>Insuficiência cardíaca congestiva</b>	R\$ 17.287,57	Fernandes, 2011 (inflacionado para 2022) (114)
<b>Hipotensão ortostática</b>	R\$ 32,96	Microcusteio (Apêndice VI)
<b>Pneumonia</b>	R\$ 2.778,87	Microcusteio (Apêndice VI)
<b>Bloqueio atrioventricular completo</b>	R\$ 3.556,01	Microcusteio (Apêndice VI)
<b>Lesão renal aguda</b>	R\$ 4.958,01	Microcusteio (Apêndice VI)
<b>Desidratação</b>	R\$ 32,96	Microcusteio (Apêndice VI)
<b>Vômito</b>	R\$ 740,48	Fernandes, 2011 (inflacionado para 2022) (114)
<b>Infecção do trato urinário</b>	R\$ 41,60	Microcusteio (Apêndice VI)
<b>Constipação</b>	R\$ 140,70	Microcusteio (Apêndice VI)
<b>Hiponatremia</b>	R\$ 51,06	Microcusteio (Apêndice VI)
<b>Aspiração de pneumonia</b>	R\$ 2.778,87	Microcusteio (Apêndice VI)

Fonte: Dossiê do demandante.

Ainda, foram considerados também os custos hospitalares dos cuidados de fim de vida, estimados em R\$8.185,72 referente a uma média de 90,40 dias em internação para pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades cardiovasculares.

#### 7.1.4. Resultados

A ACU demonstrou que o tratamento com patisirana apresentou incremento de 10,24 AVAQ comparada ao BSC. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) para o patisirana foi de R\$1.293.260 por AVAQ ganho, considerando o modelo de compra no mercado nacional, e de R\$1.017.540 por AVAQ ganho, considerando o modelo de aquisição centralizada por importação direta (Figura 23).

**Figura 23.** Razão de custo-efetividade incremental no caso base de patisirana versus BSC (Tabela 31 do dossiê do demandante).

Tecnologia	AVG	AVAQ	Custo (R\$)	
			Modelo de compra local de patisirana	Modelo de importação direta de patisirana
<b>Patisirana</b>	10,97	6,69	14.388.644	11.565.665
<b>BSC</b>	9,73	-3,35	1.147.505	1.147.505
<b>Incremental</b>	1,25	10,24	13.241.139	10.418.161
<b>RCUI (R\$/AVAQ)</b>			<b>1.293.260</b>	<b>1.017.540</b>

Fonte: Dossiê do demandante.

Considerando que a estimativa dos valores de utilidade aplicados a cada estado de saúde pode estar introduzindo vieses nos resultados, optou-se por reportar adicionalmente neste Relatório a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para os anos de vida ganhos. Considerando os 1,25 anos ganhos com o patisirana comparado ao BSC, a RCEI foi de R\$8.353.122 por ano de vida ganho pelo modelo de importação direta, e de R\$10.616.543 pelo modelo de compra no mercado nacional.

### 7.1.5. Resultados da análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade determinística univariada conduzida pelo demandante variou um a um dos valores básicos dos principais parâmetros de entrada, dentro do IC de 95%, com base no erro padrão de cada parâmetro. Com relação aos valores de utilidade incorporados ao modelo, é importante destacar que os valores máximos aplicados à análise de sensibilidade univariada ultrapassam o valor máximo de utilidade (1,000) que corresponde à saúde perfeita, uma vez que foram aplicados valores iguais a 1,392 para pacientes que utilizam patisirana (Figura 24).

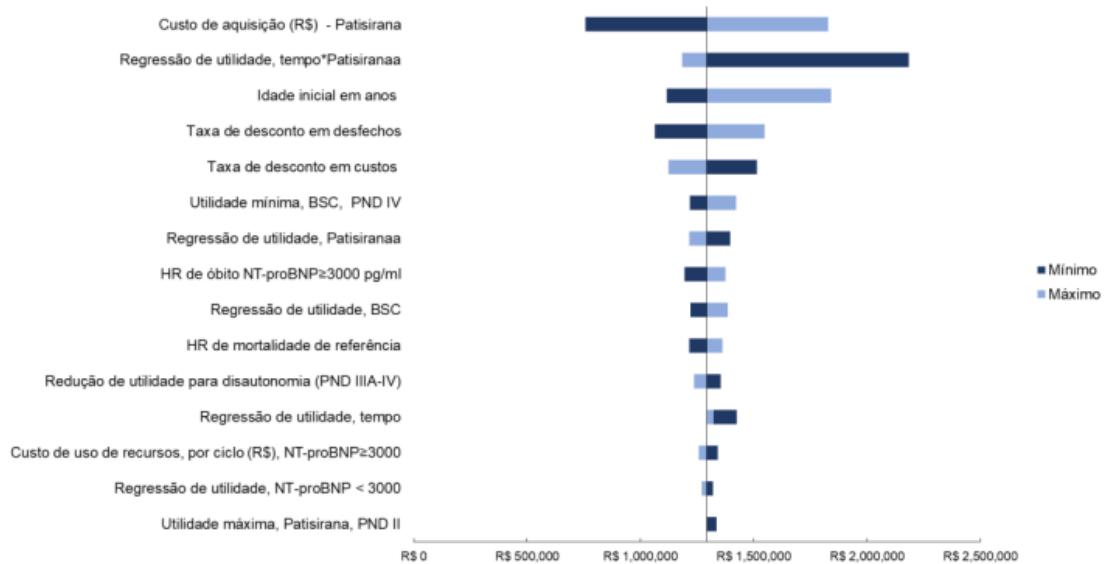
**Figura 24.** Parâmetros de utilidade aplicados à análise de sensibilidade univariada de acordo com o demandante

	OWSA			
	Base case	SE	Lower value	Upper value
<b>Patisiran, maximum utility</b>				
PND 0	1,000	0,200	0,608	1,392
PND I	1,000	0,200	0,608	1,392
PND II	1,000	0,200	0,608	1,392
PND IIIA	1,000	0,200	0,608	1,392
PND IIIB	0,920	0,184	0,559	1,280
PND IV	0,611	0,122	0,372	0,851
<b>BSC, minimum utility</b>				
PND 0	0,268	0,054	0,163	0,373
PND I	0,122	0,024	0,074	0,170
PND II	-0,024	0,005	-0,033	-0,014
PND IIIA	-0,092	0,018	-0,127	-0,056
PND IIIB	-0,286	0,057	-0,397	-0,174
PND IV	-0,594	0,119	-0,827	-0,361

Fonte: Análise de custo-utilidade do demandante.

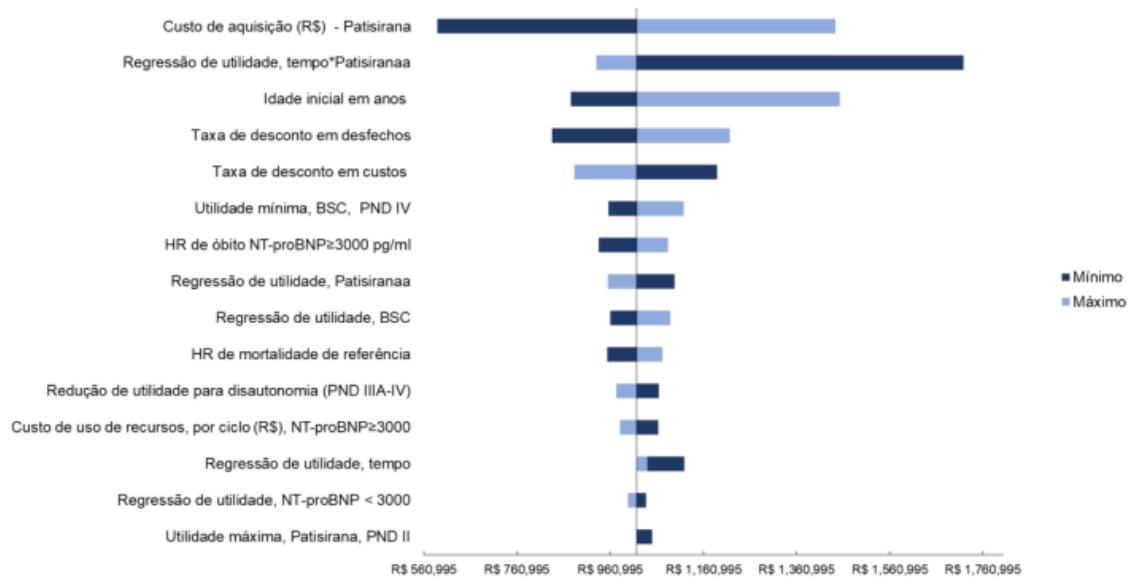
Estes resultados demonstraram que, tanto para o modelo de compra no mercado nacional quanto para o modelo de importação direta, o parâmetro com maior influência na RCUI é o custo de aquisição do medicamento patisirana, seguido pelo parâmetro de regressão de tempo x tratamento com patisirana para utilidade. A RCUI foi de R\$ 720.251 a aproximadamente R\$ 1.800.000 por AVAQ ganho no modo de compra no mercado nacional (Figura 25), e de R\$ 560.995 a aproximadamente R\$ 1.400.000 por AVAQ ganho no modelo de aquisição por importação direta (Figura 26), considerando a variação de preço do patisirana.

**Figura 25.** Diagrama de tornado da comparação patisirana versus BSC – modo de compra no mercado nacional



Fonte: Dossiê do demandante.

**Figura 26.** Diagrama de tornado da comparação patisirana versus BSC – modo de importação direta



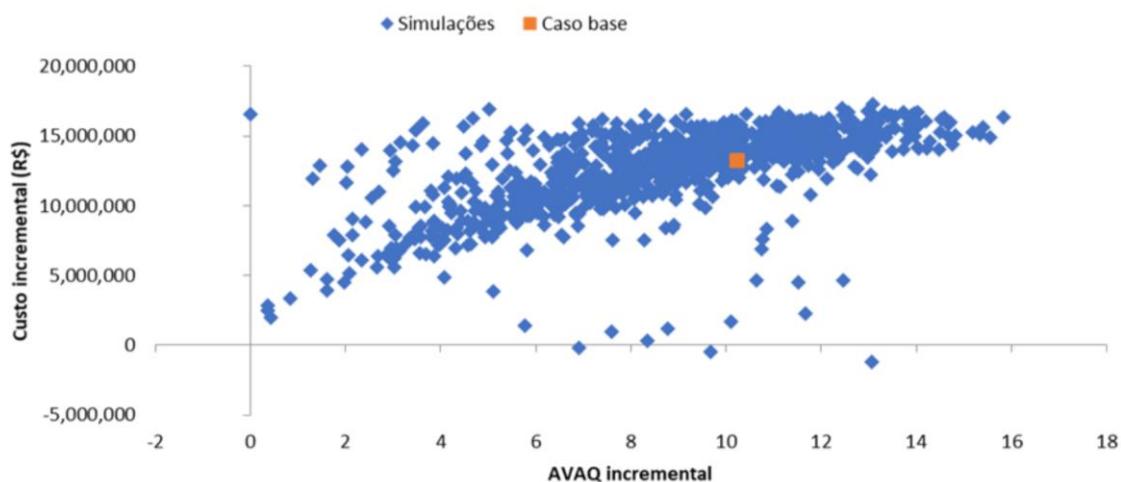
Fonte: Dossiê do demandante.

### 7.1.6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Também foram apresentados resultados de uma análise probabilística com 1.000 iterações de Monte Carlo na qual os parâmetros foram variados a partir de funções beta, normal ou gamma. As distribuições foram calculadas a partir da média e do desvio padrão (DP). Onde o DP não estava disponível, foi estimado a partir do IC de 95% ou assumido como  $\pm 10\%$ .

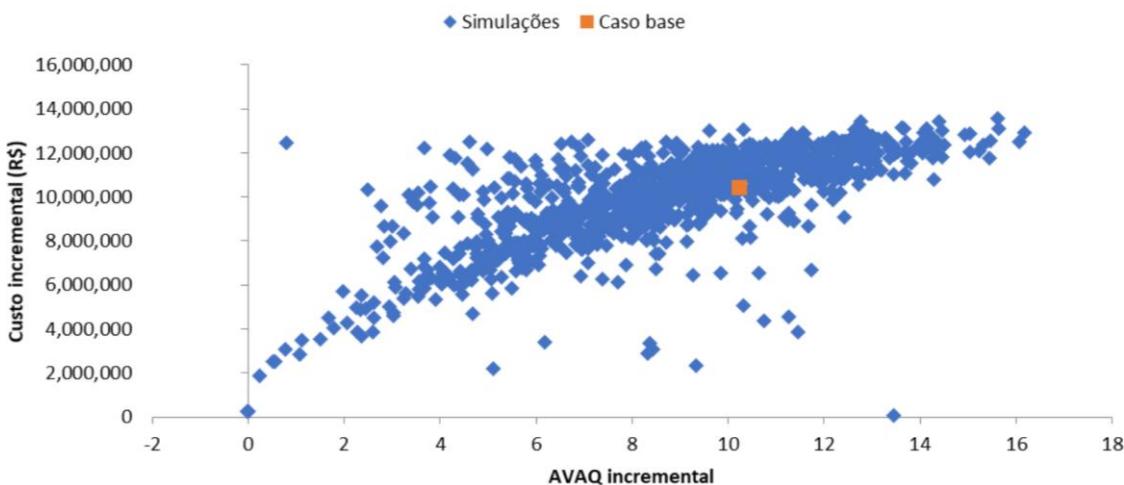
O gráfico de dispersão demonstra as variações dos custos e AVAQ incrementais nas 1.000 iterações (Figura 27 e Figura 28). Em ambos os modelos de compra o patisirana apresenta custos e efetividade incrementais em comparação com BSC, sendo que o IC de 95% foi de R\$ 970.769 a R\$ 3.500.383 por AVAQ para o modelo de compra no mercado nacional e de R\$ 790.074 a R\$ 2.582.005 por AVAQ para o modelo de importação direta.

**Figura 27.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística de patisirana versus BSC – modelo de compra no mercado nacional



Fonte: Dossiê do demandante.

**Figura 28.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística de patisirana versus BSC – modelo de importação direta



Fonte: Dossiê do demandante.

#### 7.1.7. Considerações sobre a análise de custo-efetividade

A ATTRh é uma doença grave, crônica e multissistêmica, tornando complexa a elaboração de modelos econômicos que contemplam todas as manifestações clínicas e estados de saúde possíveis. No modelo econômico proposto pelo demandante foram combinados desfechos intermediários subjetivos para composição de estados de saúde. Estes estados

refletem em certo grau as condições clínicas dos pacientes com ATTRh, apesar de suas limitações. Dessa forma, o modelo proposto para análise de custo-utilidade foi considerado adequado frente aos dados disponíveis de eficácia e da história natural da doença.

Por ser uma doença crônica e debilitante, a expectativa de vida das pessoas diagnosticadas com amiloidose é expressivamente afetada. No modelo apresentado, o horizonte temporal da ACU foi definido em 25 anos, considerando a expectativa de vida da população brasileira. Entretanto, a análise das consequências clínicas e econômicas do tratamento da amiloidose em um horizonte temporal tão extenso pode inserir vieses nos resultados, já que os dados que alimentaram o modelo em termos de probabilidades de progressão e utilidade nos estados de saúde se baseiam em um estudo limitado a 18 meses de acompanhamento. Ao mesmo tempo, estudos que descreveram a história natural da doença estimaram a sobrevida mediana após o diagnóstico em 56,8 meses<sup>41</sup>. No modelo apresentado, estima-se que, a partir da idade de entrada no modelo (52,9 anos), os pacientes apresentariam cerca de 10 anos de vida ganhos, mesmo recebendo apenas cuidados de suporte, o que pode não refletir a realidade dos pacientes com amiloidose ATTRh<sup>41</sup>.

Outro aspecto que pode estar inserindo incertezas nos resultados está relacionado a probabilidades de transição aplicadas ao modelo. Estes parâmetros foram estimados a partir de modelos estatísticos, com dados que estão limitados ao ECR do medicamento patisiran. Além do fato de que as probabilidades foram estimadas a partir de um pequeno número de pacientes - dada a grande quantidade de estados de saúde possíveis - estas probabilidades referentes aos 18 meses do estudo foram estendidas para os 25 anos do horizonte temporal. Semelhantemente, a duração do tratamento e, consequentemente, a taxa de descontinuação do tratamento, foi estimada a partir de extrações do estudo APOLLO.

Outro aspecto a ser destacado é a fonte dos dados sobre os custos em cada estado de saúde que, pela ausência de dados da literatura ou de consumo específicos, foram levantados a partir da opinião de especialistas, não sendo possível determinar se estes custos estão de acordo com a realidade brasileira.

Apesar destas limitações e, dada a ausência de dados diretos para aplicação ao modelo, considerou-se que a ACU apresentada está adequada à perspectiva do SUS e à proposta de solicitação de incorporação, observados os resultados de custo-efetividade para anos de vida ganhos. Em ambos os cenários de preço de aquisição, os resultados demonstraram que a RCUI supera o limiar de custo-efetividade proposto pelo MS para tratamentos em doenças raras<sup>42</sup> (até três vezes o limiar de R\$ 40.000). Assim, a menor RCUI apresentada (modelo de aquisição por importação direta) supera em cerca de 8,5 vezes o limiar de custo-efetividade proposto. Estes resultados são confirmados pelas análises de sensibilidade univariada e probabilística. Além disso, sugere-se que neste caso seja observada a RCEI e não a RCUI, uma vez que existem incertezas sobre a forma de obtenção dos valores de utilidade, sem acurácia necessária para a tomada de decisão.

## 7.2. Impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada pelo demandante estimou o impacto da incorporação de patisirana para o tratamento de pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tratamento com tafamidis no SUS. A análise comparou o cenário atual, sem o patisirana, e um cenário futuro, no qual os pacientes podem receber o patisirana.

De acordo com recomendações das diretrizes para análise de impacto orçamentário no Brasil, foi adotado um horizonte temporal de cinco anos e não foi utilizada taxa de desconto. O modelo calcula os custos totais associados às opções terapêuticas disponíveis nos cenários atuais e futuros ao longo de um horizonte de cinco anos.

Os benefícios clínicos e custos associados ao tratamento com patisirana e BSC foram extraídos da ACU descrita anteriormente. As premissas assumidas no modelo foram:

- I. No cenário atual, pacientes no estágio 2 recebem apenas BSC. Já os pacientes com resposta inadequada ao tafamidis recebem BSC e, caso ainda apresentem estágio 1, podem ser considerados para transplante hepático;
- II. Pacientes no estágio 1, resposta inadequada ao tafamidis e que realizam transplante hepático, foram considerados apenas os custos do procedimento e acompanhamento, mantendo os parâmetros clínicos utilizados para BSC;
- III. Todos os pacientes transplantados também receberão BSC.

### 7.2.1. Estimativa da população elegível

A partir dos dados de prevalência da amiloidose ATTRh na população luso-brasileira e não-luso-brasileira reportada na literatura<sup>8</sup> (2,4/100.000 hab) e da população brasileira estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estimou-se o número de pacientes adultos com ATTRh no primeiro ano (n=3.995). A partir destes, aplicou-se a taxa de 25% referente à proporção de pacientes com PND IIIa e IIIb para cálculo da população anual com amiloidose ATTRh no estágio 2, que seria de 999 pacientes no primeiro ano. Entretanto, o demandante assumiu que, dada a dificuldade no diagnóstico das doenças raras do Brasil, apenas 13,91% (ou seja, 139 dos 999) dos pacientes com a doença seriam devidamente diagnosticados e elegíveis ao tratamento. Esta taxa foi calculada a partir da proporção do número de pacientes em acompanhamento nos centros de referência em doenças raras no Brasil pelo número de pacientes prevalentes ( $550 \div 3.995 \times 100$ ).

Para cálculo do número de pacientes com ATTRh com polineuropatia que apresentaram resposta inadequada ao tafamidis, considerou-se a estimativa epidemiológica descrita anteriormente, porém com uma porcentagem de 52,78%

referente aos pacientes no estágio 1 (PND I e II)<sup>1</sup>. Sobre estes pacientes, aplicou-se um percentual de 29,5% referente àqueles que falhariam ao tratamento com tafamidis<sup>43</sup>.

Para confirmar a estimativa de pacientes elegíveis no estágio 1, aplicou-se a estratégia de demanda aferida a partir do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), onde identificou-se o número de pacientes que utilizaram o tafamidis entre os anos de 2019 e 2021 (Código SIGTAP 06.04.54.006-0) (119 pacientes em 2019 a 368 pacientes em 2021). A partir de uma projeção de crescimento populacional com base nos dados do IBGE, estimou-se o número de pacientes que seriam elegíveis ao uso do tafamidis nos anos posteriores, que variou de 371 pacientes no primeiro ano (2022) até 382 pacientes no quinto ano (2027). Com base na literatura, estimou-se que 29,50% dos indivíduos em estágio 1 em uso do tafamidis não alcançariam resposta adequada e, por isso, dos 373 pacientes que estariam em tratamento com tafamidis no ano 1, estimou-se que 110 apresentariam resposta inadequada e seriam elegíveis ao tratamento com patisirana. A Figura 29 a seguir apresenta a comparação entre o número de pacientes não responsivos ao tratamento com tafamidis calculados pelas duas estratégias descritas. Uma vez que a estimativa de pacientes com resposta inadequada ao tafamidis utilizando a abordagem de demanda aferida foi maior do que a abordagem epidemiológica, ela foi adotada como caso base.

**Figura 29.** Estimativa de pacientes não responsivos ao tratamento com tafamidis via DataSUS e por estimativa epidemiológica (Tabela 41 do dossiê do demandante).

ANO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
DataSUS	35	75	109	109	110	111	111	112	113
Epidemiológico	-	-	-	86	87	87	88	89	90

Fonte: Dossiê do demandante.

Além disso, estudos observacionais demonstraram que, dentre os pacientes que apresentam resposta inadequada ao tafamidis, grande parte ainda apresenta polineuropatia em estágio 1 e, por isso, podem ser avaliados para elegibilidade ao transplante hepático<sup>44</sup>. Entretanto, segundo especialistas em ATTRh no Brasil, a maioria dos pacientes não será de fato elegível ao transplante, devido a complicações cardíacas e/ou renais. Portanto, considerou-se de forma conservadora que apenas 20% dos pacientes iriam de fato receber transplante. Assim, dos 110 pacientes que apresentaram resposta inadequada ao tafamidis, 14 seriam elegíveis a transplante hepático.

A população final elegível ao tratamento com patisirana está apresentada na Figura 30.

**Figura 30.** Número de pacientes elegíveis por ano na AIO (Tabela 43 do dossiê do demandante).

	2023	2024	2025	2026	2027
Total de pacientes	249	251	253	255	257

Fonte: Dossiê do demandante.

## 7.2.2. Custos

Os custos médicos diretos foram os mesmos adotados na ACU, e os resultados de impacto orçamentário também foram calculados para o cenário de aquisição de patisirana por importação direta (sem PIS/COFINS e sem ICMS) e compra no mercado nacional (com PIS/COFINS e 18% de ICMS).

Além dos custos descritos na ACU, considerou-se os custos do transplante hepático, incluindo acompanhamento e imunossupressão. O uso de recursos para o procedimento e acompanhamento foi baseado em opinião de especialistas. Para imunossupressão, foram considerados os tratamentos reportados no Monitoramento do transplante hepático no Brasil: 2000 a 2015<sup>45</sup>. Os custos de procedimentos foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) e os custos de medicamentos foram extraídos do BPS, consultado em julho de 2022. Os custos estão descritos na Figura 31.

**Figura 31.** Custos associados ao transplante hepático (Tabela 48 do dossiê do demandante).

Descrição	Custo
<b>Procedimento de transplante hepático (aplicado no ano 1)</b>	R\$ 109.736,82
<b>Monitoramento no primeiro ano após o procedimento (custo anual)</b>	R\$ 2.668,80
<b>Monitoramento nos anos subsequentes (custo anual)</b>	R\$ 1.969,60
<b>Imunossupressão (custo anual)</b>	R\$ 6.732,28

Fonte: Dossiê do demandante.

## 7.2.3. Market Share

Considerando que 14 pacientes, dos 249, seriam elegíveis ao transplante hepático, foram estimadas as difusões entre o BSC e o transplante hepático no cenário atual (sem o patisirana) (Figura 32). Para o cenário base proposto, o demandante considerou a participação de mercado do patisirana no primeiro ano de 20%, com incremento anual de 10% (Figura 33). Também foram apresentados resultados para outros dois cenários, sendo:

- Cenário de difusão lenta: participação de mercado do patisirana no primeiro ano de 10%, com incremento de 5% ao ano, chegando a 30% ao final de cinco anos;
- Cenário de difusão rápida: participação de mercado do patisirana no primeiro ano de 40%, com incremento anual de 10%, atingindo 80% ao final do período.

Considerando que a incorporação de patisirana poderá também diminuir a utilização do transplante hepático, assumiu-se que sua realização será reduzida em 25% no caso base, 50% com a taxa de difusão rápida e 15% com a taxa de difusão lenta, em relação ao cenário atual.

**Figura 32.** Distribuição de pacientes no cenário atual sem patisirana (Tabela 44 do dossiê do demandante).

	2023	2024	2025	2026	2027
<b>BSC</b>	94,40%	94,37%	94,33%	94,30%	94,27%
<b>Transplante hepático + BSC</b>	5,60%	5,63%	5,67%	5,70%	5,73%

Fonte: Dossiê do demandante.

**Figura 33.** Estimativa de difusão da tecnologia cenário futuro – caso base (Tabela 45 do dossiê do demandante).

	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Patisirana</b>	20%	30%	40%	50%	60%
<b>BSC</b>	75,8%	65,8%	55,7%	45,7%	35,7%
<b>Transplante hepático + BSC</b>	4,2%	4,2%	4,3%	4,3%	4,3%
<b>Número de pacientes tratados com patisirana</b>	50	75	101	127	154

Fonte: Dossiê do demandante.

#### 7.2.4. Resultados

A Figura 34 a seguir apresenta os resultados da AIO. Para o modelo de compra no mercado nacional, o impacto orçamentário anual variou de R\$ 63,3 milhões a R\$ 177,0 milhões, totalizando R\$ 603,1 milhões em cinco anos. Para o modelo de importação direta, o impacto em cinco anos reduz para R\$ 474,7 milhões.

**Figura 34.** Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de patisirana (Tabela 49 do dossiê do demandante).

Impacto orçamentário (R\$)	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5	Acumulado
Cenário sem patisirana	14.755.041	17.049.923	23.885.173	27.743.911	29.270.030	112.704.078
Cenário com patisirana – compra local	78.033.645	110.368.304	144.880.881	176.243.979	206.284.888	715.811.697
<b>Impacto orçamentário – compra local</b>	<b>63.278.604</b>	<b>93.318.381</b>	<b>120.995.708</b>	<b>148.500.067</b>	<b>177.014.859</b>	<b>603.107.619</b>
Cenário com patisirana – importação direta	64.938.009	90.962.329	119.171.485	144.293.189	168.015.940	587.380.952
<b>Impacto orçamentário – importação direta</b>	<b>50.182.968</b>	<b>73.912.406</b>	<b>95.286.312</b>	<b>116.549.278</b>	<b>138.745.910</b>	<b>474.676.874</b>

Fonte: Dossiê do demandante.

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada e os parâmetros que mais impactaram o resultado foram o custo de aquisição de patisirana, a proporção de pacientes em estágio 2 e a taxa de diagnóstico. O impacto orçamentário variou de R\$ 261.982.268 a R\$ 707.261.086 em cinco anos para o modelo de aquisição por importação direta e de R\$ 336.163.866 a R\$ 894.976.463 para o modelo de compra no mercado nacional.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Em agosto de 2019, o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (em Inglês, *National Institute for Health and Care Excellence* - NICE) publicou recomendação de uso do patisirana como opção para o tratamento da ATTRh com polineuropatia no estágio 1 e 2. A recomendação cita as evidências de ensaios clínicos mostrando que o patisirana melhora a qualidade de vida dos pacientes e que evidências sugerem benefícios a longo prazo, interrompendo a progressão da amiloidose e potencialmente revertendo-a. A agência relata incertezas na modelagem econômica em relação aos valores de utilidade e da modelagem, além de destacar os valores de custo efetividade acima do que normalmente é aceito para tecnologias altamente especializadas. Levando em consideração as evidências de benefícios à saúde e potencial para reverter a condição, além da raridade e severidade da condição, o NICE recomendou o uso do patisirana como opção para o tratamento da ATTRh com polineuropatia estágio 1 e 2<sup>46</sup>.

Em julho de 2019, a agência canadense Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde (em inglês, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - CADTH) recomendou o reembolso do patisirana para o tratamento de pacientes adultos com ATTRh estágios 1 e 2. A recomendação foi condicionada a critérios para reembolso relacionados ao diagnóstico genético confirmatório de ATTRh, caracterização dos pacientes como sintomáticos, estágios 1 ou 2, sem sintomas de cardiomiopatia grave e que não submetidos a transplante de fígado. Além disso, recomenda que o patisirana não deve ser utilizado em combinação com outros medicamentos com a tecnologia de RNAi ou estabilizadores e que seja feito acompanhamento dos pacientes para avaliação da resposta nove meses após o início do tratamento e subsequentemente a cada seis meses. Esta recomendação positiva também foi condicionada à redução de preço, uma vez que o valor apresentado pelo fabricante foi superior a US\$ 4,8 milhões por AVAQ<sup>47</sup>.

O Consórcio Escocês de Medicamentos (em inglês, *Scottish Medicines Consortium* - SMC) apresentou em junho de 2019 recomendação positiva para uso do patisirana no tratamento de pacientes adultos com ATTRh estágios 1 e 2. A avaliação foi feita com a classificação de medicamento ultra órfão e considerou satisfatórias as evidências apresentadas quanto a melhora substancial na qualidade de vida<sup>48</sup>.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o Tratamento de pacientes diagnosticados com ATTRh, com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis.

A busca foi realizada no dia 17 de outubro de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **transthyretin familial amyloid polyneuropathy** | Phase 2, 3, 4; e
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (**Familial amyloid neuropathy**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Anvisa, ou há mais de cinco anos na Agência Europeia de Medicamentos (em inglês, *European Medicines Agency* - EMA) ou na FDA não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **duas** tecnologias para compor o esquema terapêutico da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (Quadro 9).

**Quadro 9.** Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise
Eplontersena	Inibidor de transtirretina; Inibidor do gene <i>TTR</i> ; Inibidor da deposição de proteína amilóide	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Vutrisirana	Inibidor do gene <i>TTR</i>	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em: 17/10/2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

O eplontersena é um oligonucleotídeo *antisense* inibidor de transtirretina, do gene *TTR* e da deposição de proteína amilóide, que está em fase 3 de pesquisa clínica para o potencial tratamento das amiloidoses relacionadas à transtirretina, incluindo a polineuropatia amiloidótica familiar<sup>49</sup>. O estudo NCT04136184 é um ensaio clínico randomizado que está comparando a eficácia e segurança do eplontersena comparado ao inotersena. A previsão de conclusão desse estudo é para o início de 2024<sup>50</sup>. Até a última atualização desta seção, o medicamento ainda não estava registrado em nenhuma das agências pesquisadas<sup>51-53</sup>.

O vutrisirana é uma nanopartícula lipídica carreadora de um siRNA, desenvolvida para o potencial tratamento subcutâneo e trimestral das amiloidoses hereditárias e de tipo selvagem mediada por transtirretina<sup>49</sup>. Os estudos clínicos de fase 3 conduzidos com esse medicamento estão ativos e têm previsão de conclusão para a partir de 2025<sup>50</sup>.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ATTRh é uma doença genética rara autossômica dominante, multissistêmica, progressiva e potencialmente fatal. Atualmente, o único medicamento disponibilizado pelo SUS para tratar ATTRh é o tafamidis meglumina, indicado para pacientes adultos sintomáticos em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada a TTR.

O uso do patisirana em pacientes com ATTRh demonstrou eficácia na redução da progressão neuropática da doença, evidenciada pela diminuição da pontuação na escala mNIS+7, melhorias na qualidade de vida mensuradas pela redução da pontuação na escala Norfolk-QoL-D e redução de NT-proBNP (marcador relacionado ao estresse cardíaco).

O patisirana foi bem tolerado, sendo a maioria dos eventos adversos classificados com gravidade leve e moderada. Os estudos indicaram que a ocorrência de mortes é semelhante entre os grupos patisirana e placebo e a maioria delas foram relacionadas a eventos cardíacos e não foram associadas ao uso de patisirana.

As principais agências de avaliação de tecnologias internacionais recomendaram a incorporação do patisirana como opção para o tratamento da ATTRh com polineuropatia nos estágios 1 e 2, considerando as evidências satisfatórias de benefícios e melhora na qualidade de vida.

A avaliação econômica realizada por meio de uma análise de custo-utilidade demonstrou que o patisirana apresentou maior efetividade em relação ao BSC. A ACU demonstrou 10,24 AVAQ incrementais e maior custo (R\$ 10,4 milhões), resultando em uma RCUI de R\$ 1.017.540 por AVAQ ganho, considerando o modelo de importação direta, e R\$ 1.293.260 por AVAQ ganho, para compra no mercado nacional.

A análise de impacto orçamentário utilizou os mesmos parâmetros clínicos e de custos da ACU e comparou os cenários com e sem a incorporação de patisirana ao SUS, em um horizonte de cinco anos. Para o modelo de compra no mercado nacional, o impacto orçamentário anual variou de R\$ 63,3 milhões a R\$ 177,0 milhões, estimando R\$ 603,1 milhões em cinco anos. Para o modelo de aquisição por importação direta, o impacto em cinco anos foi estimado em R\$ 474,7 milhões.

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 13/09/2022 a 23/09/2022. Nove pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

O participante inicia seu relato informando não ter qualquer tipo de vínculo com a indústria, que reside em Pernambuco, mas que no momento de sua fala está em Salvador, Bahia. A seguir, diz que é diagnosticado com amiloidose e que já vem sofrendo com os sintomas da doença, como dificuldade de caminhar, há cerca de quatro, cinco anos. Segue sua apresentação mostrando a foto do pé de um rapaz conhecido que, devido à falta de sensibilidade nos dois pés causada pela amiloidose, sofreu queimaduras ao caminhar na praia. A respeito disso, disse que hoje não anda mais descalço, principalmente na rua, estando sempre de pantufas ou tênis.

Apresenta também uma foto de seu irmão, falecido em março deste ano, que mostra sua condição clínica em novembro de 2021. Naquele momento, seu irmão se movimentava apenas com cadeira de rodas e não mais conseguia manusear objetos pequenos, o que foi muito traumático para ele, que sempre foi muito ativo.

O paciente teria descoberto que tinha a doença devido ao quadro apresentado por seu irmão. Em 2017, seu irmão e ele começaram a sentir alguns sintomas, como alterações nas pernas e dificuldade de segurar objetos. Foi feito, então, o diagnóstico genético da família e foi verificado que dos seis irmãos, os três mais velhos têm a doença e os mais novos, não. Em sequência, apresenta quatro vídeos: no primeiro, o paciente aparece caminhando depois de usar o tafamidis por aproximadamente quatro meses, já apresentando melhora significativa, visto que antes apresentava muito cansaço e dificuldade para andar. O segundo vídeo mostra o paciente utilizando uma órtese (mola de Codeville) para andar, o que também contribuiu para facilitar a caminhada. No terceiro, por sua vez, o representante atravessa a pé uma varanda sem qualquer tipo de auxílio ou suporte, mas já depois de ter recebido a terceira infusão do patisirana (três meses de uso). Com o uso do patisirana, o paciente afirma que percebeu uma grande melhora, não só na caminhada, mas também no cansaço e na diarreia, que já está bastante controlada hoje em dia. No quarto e último vídeo, o paciente – já há um ano e três meses em uso do patisirana a cada 21 dias – aparece maior segurança na caminhada e destaca como aspectos positivos do uso do medicamento a melhora na autoestima, no convívio social e no bem-estar psicológico dos familiares, que começam a ver uma melhora que o falecido irmão não pôde ter.

Ele conta que, quando viu seu irmão em novembro de 2021, ele fez muitas reclamações, pois precisava do auxílio de outras pessoas para ir ao banheiro, tomar banho, se deitar, brincar com seus netos, entre outras atividades – o que afetava significativamente sua autonomia.

Dessa forma, o paciente reforça que o medicamento funciona e oferece uma importante melhora na qualidade de vida. Diz, então, que outros dois pacientes fazem a infusão junto com ele e que um deles tinha uma ferida no pé que não fechava e que agora já está cicatrizada, o que ocorreu com apenas três aplicações, muito embora não estabeleça uma relação direta entre o uso do medicamento e a cicatrização da ferida.

Nesse sentido, o representante reforça a melhora na qualidade de vida e no convívio com outras pessoas e como hoje tem uma vida “quase normal”. Isso porque ele coloca que às vezes se sente inseguro para caminhar e utiliza uma bengala. De todo modo, ele destaca que, no último vídeo, é possível perceber que ele consegue se manter de pé sozinho, o que não lhe era possível antes, quando estava frequentemente cambaleando ou precisando se apoiar. Sendo assim, traz que usa a bengala como medida de segurança quando está caminhando muito, por exemplo, para ir ao supermercado ou à clínica para fazer a infusão. Lembra que teve que parar de trabalhar e se aposentar, pois seu trabalho exigia intensa movimentação física e realizar atividades como subir escadas. Agora ele voltou a ser capaz de executar essa movimentação, de maneira que no último ano e meio (desde que começou a usar o patisirana), tem se sentido muito melhor.

Encerra sua fala destacando que espera ter contribuído para que outras pessoas também possam ter acesso a tais melhorias e sua expectativa acerca do surgimento de novas tecnologias, inclusive com menor custo e maior facilidade de obtenção.

A seguir, foi perguntado ao paciente em que estágio da doença ele estava quando recebeu o diagnóstico. Ele responde que já se encontrava no estágio 2 e seu irmão no estágio 3. Foi questionado ainda a respeito dos efeitos adversos do tafamidis. Sobre isso, o representante disse não ter tido qualquer efeito adverso e afirma ter tido melhora, em especial na diarreia. No entanto, passou a usar o patisirana quando sua médica compreendeu que o tratamento com o tafamidis não estava tendo a resposta esperada. Hoje em dia, ele percebe que a diarreia é quase inexistente e que se alimenta normalmente.

Outra questão levantada disse respeito à quantidade de aplicações do patisirana já realizadas e o paciente responde que foram feitas entre doze e quinze aplicações. Por fim, foi perguntado se o acesso ao patisirana foi judicializado e o representante confirma que sim. Há pouco tempo, recebeu medicamento para um período de três meses, tendo assegurado o seu uso até 2 de janeiro de 2023. Ainda assim, sabe que quando a remessa está perto do fim, fica inseguro, pois não sabe se a nova remessa chegará a tempo.

Logo após foi questionado se o paciente recebe a infusão no hospital e, em caso positivo, em qual hospital e como funciona o processo. Com relação a isso, o paciente refere que faz a infusão em um hospital em Pernambuco. Diz ainda que não há efeitos adversos e que o processo de aplicação é muito tranquilo, assim como lhe parece ser para os outros dois pacientes que são medicados nos mesmos dia e horário que ele. De fato, o que ele sente com o medicamento é um melhor controle gastrointestinal, mais disposição e segurança na caminhada.

Pediu-se também que o paciente falasse se, em algum momento, foi sugerido o uso do inotersena – outro medicamento para essa mesma fase da doença. O paciente respondeu que não, pois na época a neurologista que lhe

acompanha teria dito que o inotersena tem alguns efeitos adversos que ela não percebia no patisirana. Ele considera que o efeito foi melhor, ainda que não tenha recebido indicação para uso do inotersena. Segundo o paciente, o inotersena seria mais indicado para pessoas que apresentem problemas cardíacos, o que não é o seu caso, já que sua amiloidose seria totalmente neurológica. Ele afirma, porém, que possui depósito de proteína no coração, mas em quantidade muito pequena, de acordo com os resultados do exame de cintilografia.

Por fim, o representante foi perguntado sobre o processo de diagnóstico: se foi com base em um teste, onde esse teste foi realizado, se houve atraso para sua realização. Acerca disso, ele lembra que começou a sentir dormência nas pernas entre os anos de 2016 e 2017. Conversando com o irmão, soube que ele havia recebido o diagnóstico de polineuropatia dos membros periféricos e falou sobre o exame que fez. O representante, então, se submeteu a uma eletroneuromiografia de acordo com as orientações de um neurologista. Esse teste trouxe o mesmo resultado que seu irmão obteve. Ele conta que permaneceu buscando maiores informações e, nesse caminho, recebeu vários diagnósticos equivocados, ou seja, não relacionados à amiloidose.

Sua condição de saúde só foi de fato diagnosticada em 2019, quando, inclusive, o paciente ouviu falar na doença pela primeira vez. Isso se deu porque, por acaso, sua sogra foi internada com Acidente Vascular Cerebral (AVC) e durante esse período de internação, sua esposa conheceu uma neurologista. Ao ouvir a mulher falar sobre o caso do representante, a profissional sugeriu a possibilidade de atendê-lo no seu consultório. Chegando ao atendimento, a médica observou sua dificuldade de caminhar e disse que havia fortes indícios de que se trataria de um caso de neuropatia amiloidótica. Ela encaminhou o seu caso a uma especialista em Pernambuco e, apesar da demora devida à pandemia, realizou o exame genético, além de outros exames como eletroneuromiografia, cintilografia, exames de sangue, entre outros. O exame foi feito em casa por uma profissional de enfermagem e em um mês recebeu o resultado do teste genético positivo.

Questionou-se ainda se o exame genético estava disponível no SUS à época e o paciente disse que não, mas que agora já estaria. Ele informa que se trata de um exame simples baseado em coleta de saliva e o material biológico é analisado no estado de São Paulo. A médica conseguiu, inclusive, que não só ele, mas toda a sua família, tivesse acesso ao exame, que foi quando se verificou a condição de saúde em questão em três dos seis irmãos e também em alguns sobrinhos.

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada

à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. Considerou-se o custo anual do tratamento com patisirana, as incertezas quanto as utilidades aplicadas no modelo econômico e a razão de custo-utilidade incremental estimada.

## 13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública (CP) nº 97/2022 foi realizada entre os dias 21/12/2022 e 09/01/2023. Ao todo, foram recebidas 398 contribuições, sendo 61 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 337 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do Relatório em consulta, que está estruturado em cinco blocos de perguntas, a saber: (i) recomendação preliminar da Conitec; (ii) evidências clínicas; (iii) avaliação econômica; (iv) impacto orçamentário e (v) contribuição além dos aspectos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do Relatório em consulta, que está estruturado em três blocos de perguntas, a saber: (i) recomendação preliminar da Conitec; (ii) experiência prévia com a tecnologia e (iii) experiência prévia com outra tecnologia para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura completa; b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão. Desta forma, na sequência, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas.

### 13.1 Contribuições técnico-científicas

Dentre as 61 contribuições recebidas pelo formulário de contribuições técnico-científicas, apenas 13 tinham caráter técnico-científico.

#### Perfil dos participantes

Os participantes da consulta pública eram, em sua maioria, mulheres, brancas, familiares, amigas ou cuidadoras de paciente, na faixa etária de 25 a 39 anos e residentes na Região Sudeste. Outras características dos participantes estão relacionadas nas Tabelas 4 e 5, a seguir.

**Tabela 4.** Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 97/2022, de acordo com a origem.

<b>Tipo de contribuição</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
<b>Pessoa física</b>	
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	6 (46)
Profissional de saúde	3 (23)
Interessado no tema	2 (15)
Paciente	1 (8)
<b>Pessoa jurídica</b>	
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (8)
<b>Total</b>	<b>13 (100)</b>

**Tabela 5.** Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 97/2022, no formulário técnico-científico.

<b>Características</b>	<b>Número absoluto (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	8 (62)
Masculino	5 (38)
<b>Cor ou etnia</b>	
Branco	11 (85)
Pardo	2 (15)
<b>Faixa etária</b>	
25 a 39 anos	5 (42)
40 a 59 anos	4 (33)
60 anos ou mais	3 (25)
<b>Regiões Brasileiras</b>	
Sudeste	11 (85)
Nordeste	1 (8)
Sul	1 (8)

## Análise das contribuições

Das 13 contribuições oriundas do formulário técnico-científico, 12 (92,3%) eram contrárias à recomendação preliminar da Conitec e favoráveis à incorporação no SUS e uma (7,7%) expressou “Não tenho opinião formada”. Foram apresentados seis comentários sobre evidências clínicas, dois sobre avaliação econômica e uma sobre o impacto orçamentário. Deste grupo, quatro participantes afirmaram ter enviado anexos para complementar as contribuições.

Treze participantes anexaram documentos cujos conteúdos foram avaliados (excluído os duplicados). Os anexos compreenderam informações relacionadas à ATTRh e dados epidemiológicos, revisão da análise de custo-utilidade e aprovação em bula do patisirana para os estágios I e II. Os estudos de Adams et al., (2018); Adams et al., (2021); González-Duarte et al., (2020); Monteiro et al., (2019) foram submetidos e estão contemplados na análise inicial deste Relatório. Os estudos de Fabio et al., (2017); Di Stefano et al., (2022); Monteiro et al., (2019); Ando et al., (2016); Koike, Katsuno (2020); Sekijima (2021); Conceição et al., (2016); Shin, Robinson-Papp (2012); Swiecicki et al., (2015); Hawkins et al., (2015); Urts et al., (2020); e Cannizzo et al., (2022) não foram incluídos, visto que não atendem à pergunta PICO deste Relatório, já que tratam-se de revisões de literatura, resumos de congresso ou estudos epidemiológicos. Dentre as contribuições técnico-científicas, quatro relacionam-se a associações de pacientes: Associação Paulista para Estudo do Fígado (APEF), Associação Brasileira de Amiloidose Hereditária TTR e o Centro Nacional de Referência em Amiloidoses (CEPARM) e Grupo de Fígado do Rio de Janeiro (GRFJ).

## Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

### Benefícios clínicos do patisirana

Algumas contribuições apresentaram comentários sobre a eficácia do patisirana e o fato de não haver alternativas terapêuticas incorporadas ao SUS quando há falha ao tafamidis e em casos de ATTRh estágio 2. As referências que deram suporte a essas contribuições, quando adequadas à estratégia PICO definida, já fazem parte do Relatório submetido à consulta pública. No Relatório, os benefícios do patisirana foram relatados. Em resumo, as contribuições abordavam os seguintes apontamentos:

*“Doença órfã com poucas opções terapêuticas- no estágio em questão (II) apenas duas, com boa eficácia, risco baixo e custo embora elevado, evita inúmeras complicações e prolonga sobrevida dos pacientes, que certamente iriam para estágio terminal ou necessitar de transplante cardíaco/hepático.”*

*“(...) 1/3 dos pacientes não respondem ao tafamidis, e não respondem também aqueles em estágio não inicial, havendo necessidade de alternativa. “*

*“Patisirana foi capaz de interromper ou reverter a progressão da doença, um desfecho importante e não usual na maior parte dos tratamentos de doenças neurológicas. Estudos de longo prazo com 54 meses de acompanhamento já foram apresentados, confirmando o benefício a longo prazo.”*

*“De acordo com Adams e colaboradores (2018) a progressão da ATTRh foi interrompida ou revertida com o tratamento com a patisirana em todos os desfechos primários e secundários. Além disso, o escore de incapacidade da polineuropatia melhorou em 8% dos pacientes no grupo utilizando patisirana em 18 meses, enquanto nenhum paciente no grupo placebo apresentou melhora. Isso incluiu a transição da caminhada assistida para a não assistida. Também houve evidência de que a patisirana melhorou as manifestações cardíacas da amiloidose hereditária por transtirretina.”*

#### Avaliação econômica

Dentre as contribuições a respeito da avaliação econômica, foram destacadas limitações no modelo, como ausência de determinados custos incorridos por complicações e morbidades no braço BSC do modelo de custo-utilidade submetido. Esta contribuição está representada pelo comentário a seguir:

*“No estudo de custos, teria que se colocar as morbidades, perda funcional neurológica, disfunção autonômica e necessidade de transplante hepático/cardíaco... versus a medicação.”*

Em uma segunda contribuição, foi ressaltada a crítica apresentada no Relatório de Recomendação sobre a utilização do método de regressão para se estimar os valores de utilidade incorporados ao modelo econômico. O demandante apresentou novos valores de utilidade (com base nos ensaios clínicos) e um novo valor de RCEI baseado no cálculo direto do ganho em utilidade e custo incremental de aquisição do medicamento. Esta contribuição está representada pelo comentário a seguir:

*“Compreendo que os valores de utilidade apresentados no dossiê não representam adequadamente a condição avaliada. Em uma estimativa simplificada, considerando o custo anual de tratamento da ordem de aproximadamente R\$ 1,4 milhões com patisirana, e assumindo o efeito observado no estudo APOLLO (ganho de 0,2 de utilidade), a estimativa da razão de custo-efetividade incremental com o uso de patisirana deverá ser aproximadamente R\$ 7 milhões/QALY. Em linha com as recomendações das diretrizes*

*para uso de utilidade no Brasil, sugiro que as análises sejam refeitas utilizando valores oriundos do estudo THAOS (Stewart M, et al. Value Health. 2017;20:A223)."*

### Impacto orçamentário

Outras contribuições apresentaram informações acerca da análise de impacto orçamentário inicial. Em síntese, as contribuições sobre impacto orçamentário expressavam:

*"Nos últimos 2 anos temos visto de forma esperançosa e bem-vinda a incorporação de terapias no SUS com problemas de custo-efetividade, impacto orçamentário e incertezas sobre o número total de pacientes semelhantes ao do medicamento pleiteado (Patisirana) como nos casos das terapias para Atrofia Muscular Espinhal (Risdiplam, Nusinersena e Onasemnogeno, sendo a última considerada o medicamento mais caro do mundo), as Terapias de Reposição Enzimática para tratamento das Mucopolissacaridoses (Alfaelosulfase, Alfavestronidase, Elaprase, Galsufase e Laronidase), anticorpos monoclonais para tratamento de doenças raras (Eculizumabe para tratamento de Hemoglobinúria Paroxística Noturna), anticorpos monoclonais para tratamento de doenças reumatológicas ou autoimunes (Rituximabe, Golimumabe e Secuquinumabe para Artrite Reumatóide e outras Espondiloartropatias) sem prejudicar a sustentabilidade financeira do Sistema Único de Saúde e beneficiando a vida de milhares de cidadãos brasileiros."*

*"Não aceitar a incorporação da Patisirana Sódica baseados na prerrogativa do impacto orçamentário, apesar de todo conhecimento já adquirido por essa equipe analisadora de que o não tratamento custa ainda mais caro e impacta não só o SUS, mas também a Previdência Social, é uma derrota que deixa a impressão de que nossas vidas não têm valor. Os pacientes que não respondem ao Tafamidis 20 mg ou que só foram diagnosticados já no estágio 2 da amiloidose hereditária TTR ficam, assim, condenados a aceitarem que não resta mais nada a fazer."*

### Reparametrização da avaliação econômica

O demandante submeteu uma nova proposta comercial oferecendo um desconto adicional de 7,1% frente aos 34,7% inicialmente ofertados na submissão inicial. O desconto final proposto é de 41,8% por frasco, que podem ser considerados dois cenários: (1) modelo de compra local, considerando a incidência de PIS/COFINS e 18% de ICMS e; (2) modelo de importação direta, sem incidência de PIS/COFINS e ICMS.

Medicamento	Compra local (com PIS/COFINS e 18% de ICMS)	Importação direta
Patisirana - frasco com 10mg	R\$ 35.134,02	R\$ 25.033,42

Além da nova proposta comercial, a empresa apresentou uma proposta de Acordo de Risco Compartilhado. No acordo, a empresa se compromete a reembolsar custos com o tratamento nos últimos 12 meses dos pacientes cuja condição evoluir em gravidade, conforme classificação no estágio FAP.

***Proposta adicional de risco compartilhado entre Alnylam e Ministério da Saúde***

*Considerando o interesse da CONITEC em avaliar modalidades inovadoras de incorporação, em referência aos recentes acordos de compartilhamento de risco firmados no país, e visando a sustentabilidade e efetividade do SUS, a Alnylam, ainda que confiante dos benefícios imediatos da incorporação da patisirana sódica diante do custo-utilidade dessa medicação, não objetaria a utilização de modelo de risco compartilhado com base no desfecho terapêutico em vida real, valendo-se de modelo que seja de simples implementação.*

*De acordo com os achados do estudo de fase III - APOLLO2, a patisirana sódica foi capaz de interromper e até mesmo reverter a progressão da doença na maioria dos pacientes em uso da medicação. Sabemos que se trata de um desfecho importante e não usual na maior parte dos tratamentos de doenças neurológicas. Entretanto, como acontece com qualquer medicamento, é possível que alguns pacientes não apresentem o resultado esperado.*

*Considerando o parâmetro acima mencionado, uma proposta recomendável consistiria na implementação de um protocolo de fase IV no país, financiado e gerenciado integralmente pela empresa Alnylam, que acompanharia os pacientes que iniciarem tratamento com a patisirana sódica, de forma prospectiva, avaliando a alteração do estágio FAP (Familial Amyloidotic Polyneuropathy). A sugestão de utilizar o estágio FAP se deve ao fato de ser não intervencionista, altamente validada e de fácil aplicação nos centros que receberão esses pacientes.*

*O estudo, em sua avaliação de mundo real, expressa pela prática clínica de acompanhamento dos pacientes no período de pelo menos um ano, avaliaria o estágio FAP de cada paciente no início do tratamento e então 1 ano após, mantendo esta periodicidade prospectiva. Nestas avaliações anuais, caso algum paciente apresente evolução do estágio 1 para o estágio 2 (nos pacientes que anteriormente apresentaram resposta inadequada a Tafamidis) ou do estágio 2 para estágio 3, de acordo com os parâmetros estipulados pela para avaliação do estágio FAP, a Alnylam se comprometeria a reembolsar o valor gasto com esse paciente nos 12 meses anteriores a última avaliação.*

Com essa proposta de compartilhamento de risco, o gestor garantirá que todo o investimento em saúde feito no programa resultará em desfechos terapêuticos favoráveis e minimizará o impacto orçamentário de financiar no programa pacientes que não estejam se beneficiando plenamente da medicação. A melhor forma de realizar a reconciliação financeira será discutida entre as partes, respeitando o princípio da transparência e seguindo os devidos marcos legais.

### Análise de custo-utilidade

Frente às ressalvas feitas na análise crítica sobre os valores de utilidade aplicados ao modelo econômico, o fabricante propôs um cenário alternativo, recalculando os resultados da ACE a partir dados de utilidade do 18º mês do estudo APOLLO (Figura 35).

**Figura 35.** Dados de utilidade fixas coletados no 18º mês do estudo APOLLO.

**Tabela 8. Utilidades fixas por estado de saúde e tipo de tratamento, capturadas do mês 18 do estudo APOLLO**

Estado de Saúde	Patisirana	BSC
PND 0	0,811	0,811
PND I	0,755	0,577
PND II	0,578	0,478
PND IIIA	0,508	0,344
PND IIIB	0,304	0,166
PND IV	0,058	-0,118

Fonte: Contribuição Alnylam Brasil Farmacêutica LTDA.

O fabricante considera “Posto que a qualidade de vida é mantida ou melhorada no tratamento com patisirana, enquanto no braço BSC observa-se uma deterioração com o passar do tempo, a adoção de utilidades fixas subestima o benefício clínico de patisirana e pode, portanto, ser considerado um cenário conservador.”

O fabricante apresentou resultados atualizados da análise de custo-utilidade, considerando o novo preço proposto e duas metodologias de análise: a primeira a partir dos dados de utilidade obtidos pelo modelo de regressão e a segunda baseada nos dados de utilidade fixa proveniente do estudo APOLLO. A razão de custo-efetividade incremental considerando o novo preço proposto (Figura 36).

Considerando os valores de utilidade estimados a partir do modelo de regressão, a RCEI para o cenário de compra local foi de R\$ 1.144.839 por AVAQ, enquanto para o cenário de importação direta R\$ 795.072,00 por AVAQ.

**Figura 36.** Razão de custo-efetividade incremental considerando o novo preço proposto.

**Tabela 9. Razão de custo-efetividade incremental no caso base de patisirana versus BSC: Utilidades do modelo de regressão e novo preço proposto para incorporação**

Tecnologia	AVG	AVAQ	Custo (R\$) Modelo de compra local de patisirana	Custo (R\$) Modelo de importação direta de patisirana
<b>Patisirana</b>	10,97	6,69	12.869.026	9.289.910
<b>BSC</b>	9,73	-3,35	1.147.505	1.147.505
<b>Incremental</b>	1,25	10,24	11.721.521	8.140.405
<b>RCUI (R\$/AVAQ)</b>			<b>1.144.839</b>	<b>795.072</b>

Notas: BSC: melhor cuidado padrão; RCEI: razão de custo-utilidade incremental; AVG: anos de vida ganho; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

Fonte: Contribuição Alnylam Brasil Farmacêutica LTDA.

A partir dos dados de utilidade fixa, o total de AVAQs de patisirana foi de 4,93, enquanto para o BSC -0,96. Desta forma o AVAQ incremental de patisirana *versus* BSC foi de 5,89, gerando uma RCEI de R\$ 1.991.594,00 por AVAQ no cenário de compra local e R\$ 1.383.129,00 por AVAQ no cenário de importação direta (Figura 37).

**Figura 37.** Razão de custo-efetividade incremental a partir da nova proposta comercial.

**Tabela 10. Razão de custo-efetividade incremental no caso base de patisirana versus BSC: Utilidades fixas e novo preço proposto para incorporação**

Tecnologia	AVG	AVAQ	Custo (R\$) Modelo de compra local de patisirana	Custo (R\$) Modelo de importação direta de patisirana
<b>Patisirana</b>	10,97	4,93	12.869.026	9.289.910
<b>BSC</b>	9,73	-0,96	1.147.505	1.147.505
<b>Incremental</b>	1,25	5,89	11.721.521	8.140.405
<b>RCUI (R\$/AVAQ)</b>			<b>1.991.594</b>	<b>1.383.129</b>

Notas: BSC: melhor cuidado padrão; RCEI: razão de custo-utilidade incremental; AVG: anos de vida ganho; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

Fonte: Contribuição Alnylam Brasil Farmacêutica LTDA

A partir dos novos dados de custo e AVAQ para os dois tratamentos, nesta análise crítica, foram detectados outros valores de RCUI: R\$ 1.990.072/AVAQ em caso de compra local e R\$ 1.382.412/AVAQ em caso de importação direta.

### Avaliação do impacto orçamentário

A partir dos novos valores propostos, foi conduzida uma nova avaliação de impacto orçamentário. Foi considerado o cenário de difusão base, partindo do pressuposto que 20% dos pacientes elegíveis serão tratados com patisirana no 1º ano. No caso base, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$ 533.972.938,71 para compra local e R\$ 371.050.906,39 para o cenário de importação direta (Figura 38).

**Figura 38.** Impacto orçamentário a partir da nova proposta comercial

Impacto orçamentário (R\$)	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5	Acumulado
Cenário sem patisirana	R\$ 14.755.040,67	R\$ 17.049.923,00	R\$ 23.885.172,95	R\$ 27.743.911,32	R\$ 29.270.029,80	R\$ 112.704.077,73
Cenário com patisirana – compra local	R\$ 70.984.222,22	R\$ 99.922.005,38	R\$ 131.041.430,97	R\$ 159.044.766,68	R\$ 185.684.591,20	R\$ 646.677.016,44
<b>Impacto orçamentário – compra local</b>	<b>R\$ 56.229.181,55</b>	<b>R\$ 82.872.082,38</b>	<b>R\$ 107.156.258,02</b>	<b>R\$ 131.300.855,36</b>	<b>R\$ 156.414.561,40</b>	<b>R\$ 533.972.938,71</b>
Cenário com patisirana – importação direta	R\$ 54.371.629,70	R\$ 75.304.372,30	R\$ 98.427.534,68	R\$ 118.513.291,57	R\$ 137.138.155,87	R\$ 483.754.984,13
<b>Impacto orçamentário – importação direta</b>	<b>R\$ 39.616.589,03</b>	<b>R\$ 58.254.449,31</b>	<b>R\$ 74.542.361,73</b>	<b>R\$ 90.769.380,25</b>	<b>R\$ 107.868.126,07</b>	<b>R\$ 371.050.906,39</b>

Fonte: Contribuição Alnylam Brasil Farmacêutica LTDA

## 13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da CP nº 97/2022, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

### Perfil dos participantes

Foram recebidas 325 contribuições de experiência ou opinião. No entanto, foram excluídas duas contribuições, visto que não tratavam do tema da CP em questão. Sendo assim, foi analisado um total de 323 contribuições de experiência ou opinião: três enviadas por representantes de pessoa jurídica; duas por organização da sociedade civil (0,6%) e uma por empresa (0,3%). Sendo assim, 320 contribuições vieram de pessoas físicas. Verificou-se a participação de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n = 185; 57,3%), pacientes (n = 64; 19,8%), profissionais de saúde (n = 44; 13,6%) e interessados no tema (n = 27; 8,4%). A maioria dos respondentes declarou ser do sexo feminino (n = 203; 62,8%), com idade entre 25 e 39 anos (n = 125; 44%) – muito embora tenha havido expressiva participação de pessoas entre 40 e 59 anos (n = 116; 41%) –, branca (n = 236; 73%) e residente na região Sudeste (n = 224; 69,4%), conforme a Tabela 6.

**Tabela 6.** Caracterização geral dos respondentes que participaram com contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 97/2022.

		N	%
Sexo	Feminino	203	62,8%
	Masculino	120	37,2%
Faixa etária (em anos)	menor 18	2	0,7%

	18 a 24	9	3,1%
	25 a 39	125	44%
	40 a 59	116	41%
	60 ou mais	32	11,2%
Cor ou etnia	Branca	236	73%
	Preta	16	5%
	Parda	68	21%
	Amarela	3	1%
	Indígena	0	%
Região brasileira	Norte	4	1,2%
	Nordeste	32	9,9%
	Sul	48	14,9%
	Sudeste	224	69,4%
	Centro-oeste	15	4,6%
Experiência com a tecnologia	Não	239	74%
	Sim, como paciente	18	5,6%
	Sim, como profissional	31	9,6%
	Sim, como cuidador ou responsável	35	10,8%

Fonte: CP nº 97/2022 Conitec.

Nas contribuições de experiência e opinião, praticamente todas as contribuições (n = 322; 99,7%), com exceção de uma – enviada por profissional de saúde e que não discordava propriamente da incorporação, mas salientava a importância de considerar outros desfechos na análise –, manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada e, portanto, discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Nesse sentido, apontaram como argumentos favoráveis à incorporação do patisiran no SUS questões relacionadas ao acesso – mais especificamente no tocante ao alto custo do medicamento, da incorporação como garantia do direito à saúde e à vida, bem como à necessidade de ter disponíveis tecnologias inovadoras. Diversas contribuições também destacaram a importância de haver no SUS alternativas terapêuticas para os estágios avançados, assim como destacam que há apenas um tratamento disponível no SUS para essa condição.

Afora isso, as contribuições ressaltam aspectos relacionados à eficácia e segurança, reforçando a atuação do medicamento avaliado na redução dos sintomas, na estabilização do quadro clínico e no incremento da expectativa e da qualidade de vida. A favor da incorporação da tecnologia, houve colocações a respeito do sofrimento derivado do peso genético-familiar da doença, sua gravidade, o fato de ser rara (e, por isso, de difícil reconhecimento); assim como a

afirmação de que a tecnologia é recomendada por outras agências de ATS e que a incorporação ao SUS poderia refletir em economia para o sistema (Quadro 10).

**Quadro 10.** Argumentos favoráveis à incorporação do patisirana no SUS presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP nº 97/2022.

Argumentos favoráveis à incorporação do patisirana	Categorias	Trechos ilustrativos
Acesso	Alto custo do medicamento	“Deveria ser incorporado no SUS, pois trata-se de um remédio com <b>custo altíssimo</b> e quem necessita não tem condições de comprar.” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Direito à saúde	“É <b>dever do Estado garantir a saúde</b> do cidadão isso inclui o uso da Patisirana (...).” (Interessado no tema)
	Direito à vida	“Todos têm o <b>direito de viver</b> dignamente. Ninguém escolhe ter enfermidade. Este medicamento salvará inúmeras vidas.” (Paciente)
	Inovação	“(...)pois assim como o homem evolui, as doenças também. medicamentos diversos <b>se modernizar a todo instante</b> ” (Interessado no tema)
Alternativas terapêuticas	Estágios avançados	“(...) Ampliar as possibilidades terapêuticas para <b>abrir também o estágio II</b> , por meio de patisirana, é uma necessidade premente.” (Profissional de saúde)
	Tratamento disponível	“(...) permite <b>tratar aqueles que não tenham resposta adequada à opção terapêutica ora disponível</b> ou que não se enquadrem na indicação terapêutica desta.”(Profissional de saúde)
Eficácia	Expectativa de vida	“Os neurologista confirmaram através de exames clínica e eletroneuromiografia que o Tafamidis não tem alcançado os resultados esperados pois a doença está avançando com piora gradativa dos sintomas. Portanto, fica meu apelo, em querer ter o direito a um medicamento que me possibilite <b>viver mais</b> .” (Paciente)
	Qualidade de vida	“Tenho parentes que sofrem dessa doença e a medicação deve ser incorporada para melhorar a <b>qualidade de vida</b> de cada um desses pacientes.” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Estabilidade do quadro	“esse medicamento é fundamental para quem já se encontra com a Amiloidose mais avançada. Eu dou prova disso. Desde que comecei a usar este medicamento, nitidamente <b>minha saúde estabilizou, ou seja a parte degenerativa, gástrica não avançou</b> e até ganhei peso (...).” (Paciente)
	Redução dos sintomas	“(...) além de <b>reduzir e amenizar os sintomas</b> de quem sofre da doença.” (Paciente)
Segurança		“(...) <b>bom perfil de efeitos colaterais.</b> ” (Profissional de saúde)
Trajetória genético-familiar da doença		“Vi meu pai, meu tio, minha tia morrerem dessa doença. Tenho familiares vivos com o diagnóstico positivo, que eu também possuo. Ainda não tenho sintomas mas preciso que a medicação esteja disponível caso comece a sentir algo” (Paciente)
Gravidade da doença		“A PAF é uma doença <b>extremamente debilitante, de rápida progressão e mortalidade</b> , atingindo pessoas relativamente jovens com média de 30 anos. (...).” (Familiar, amigo ou cuidador)
Doença rara		“Trata-se de uma <b>condição genética, rara</b> , porém subdiagnosticada com prejuízo importante para o paciente (...).” (Profissional de saúde)
Economia para o SUS		“(...)Novas medicações para Amiloidose Attr-h <b>diminuem os custos</b> das consequências e sequelas da doença também. <b>Custo menor posterior ao SUS</b> . Visto que o tafamidis já incorporado não funciona para todos os pacientes” (Familiar, amigo ou cuidador)
Recomendação por outras agências de ATS		“(...) <b>Outras agências</b> de avaliação de tecnologia em saúde recomendaram sua incorporação.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 97/2022 Conitec. Grifos nossos.

Sobre a experiência com a tecnologia avaliada, 74% dos participantes referiram não ter tido experiência com a tecnologia (n = 239). De todo modo, é possível capturar nas contribuições recebidas alguns aspectos dignos de nota a esse respeito. Nesse sentido, destaca-se enquanto efeitos positivos do medicamento a sua eficácia em diversas dimensões: ganhos motores, bem-estar global, melhoria/redução dos sintomas (neurológicos, cardíacos e gastrointestinais), na redução da progressão da doença, nos casos em estágios avançados e em comparação com outras tecnologias. Outros efeitos positivos mencionados são o ganho de peso, o aumento da qualidade e da expectativa de vida e a redução do número de internações. Além disso, a comodidade do uso emerge enquanto uma facilidade do patisirana.

Quanto aos efeitos negativos, foram citados os eventos adversos - mais especificamente, a alteração no número de plaquetas. Foram salientadas ainda dificuldades relacionadas à via de administração do medicamento, o acesso a ele (devido ao alto custo e suas consequências clínicas, como a progressão da doença) e o impacto orçamentário de sua eventual incorporação. É digno de nota que 26 participantes disseram não haver qualquer efeito negativo ou dificuldade relacionados ao medicamento em avaliação (Quadro 11).

**Quadro 11.** Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 97/2022 sobre efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades relacionados à tecnologia avaliada.

	Categorias		Trechos ilustrativos
Efeitos positivos	Eficácia	Sintomas	“Na minha instituição (Hospital das Clínicas USP - Ribeirão Preto), acompanho pacientes em uso de Patisirana, como participantes do estudo multicêntrico APOLLO-B. Temos observado <b>melhora e estabilização dos sintomas de cardiopatia</b> com uso da medicação, com melhora significativa da qualidade de vida.” (Profissional de saúde)
		Progressão da doença	“(...) <b>menor progressão</b> do comprometimento cardíaco e dos sintomas de insuficiência cardíaca, <b>estabilidade</b> de achados neurofisiológicos” (Profissional de saúde)
		Estágios avançados	“Ouvi os relatos de alguns pacientes que puderam participar dos ensaios clínicos e, ainda que já estivessem com sintomas significativos, <b>por conta de estarem em estágios mais avançados da doença</b> , relataram grande melhora dos sintomas e interrupção na progressão da doença.” (Familiar, amigo ou cuidador)
		Ganhos motores	“Com o tratamento com o Patisiran tive uma grande melhora no coração e <b>saí da cadeira de rodas</b> . Agora posso caminhar pequenas distâncias de bengala.” (Paciente)
		Comparável a outras tecnologias	“Comparadas às do Inotersen.” (familiar, amigo ou cuidador)
		Bem-estar global	“Uma sensação de <b>bem-estar</b> que se manifestou a partir da 1ª aplicação da Patisirana.” (Paciente)
		Ganho de peso	“(...) <b>ganhei até peso</b> o que é incomum” (Paciente)
		Qualidade de vida	“Muito bons, <b>melhorando a qualidade de vida</b> e vivendo normal na medida do possível” (Paciente)
		Expectativa de vida	“melhora a qualidade de vida e <b>expectativa de vida</b> da pessoa” (Familiar, amigo ou cuidador)

	Redução de internações		“(...) redução de internações por insuficiência cardíaca amiloidotica.” (Profissional de saúde)
<b>Facilidades</b>	Comodidade de uso		“(...) e a forma de administração de 21/21 dias,” (Profissional de saúde)
<b>Efeitos negativos</b>	Eventos adversos	Alteração no número de plaquetas	“Alteração de plaquetas” (Paciente)
<b>Dificuldades</b>	Via de administração		“A principal dificuldade que se antecipa com relação ao uso de patisirana é a necessidade de administração por infusão intravenosa a cada 3 semanas, pois alguns pacientes podem ter dificuldade de acesso a um centro de infusão, inclusive pela mobilidade reduzida.” (Profissional de saúde)
	Acesso	Alto custo	“Valores elevadíssimos inviabilizando o tratamento.” (Familiar, amigo ou cuidador)
		Progressão da doença	“Acesso negado para a incorporação do medicamento de alto custo ao sus é a maior dificuldade, pois ocorre a progressão dos sintomas, degeneração e morte (...)” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Impacto orçamentário		“(...) a posologia utilizada que pode gerar um imprevisto no orçamento da saúde, estima-se um custo por paciente 31% superior ao apresentado no relatório de recomendação” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 97/2022 Conitec. Grifos nossos.

A maior parte dos participantes se manifestou afirmativamente quanto à sua experiência com outras tecnologias para o tratamento da amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh). Entre elas, destacam-se entre os medicamentos o tafamidis meglumina e o inotersena, embora tenham sido mencionados pontualmente também o bortezomibe, gabapentina, dexametasona e infusões de glicose (Figura 39). Quanto aos procedimentos, foi citado principalmente o transplante hepático e feita uma menção ao uso de marca-passo.

**Figura 39.** Frequência de outros medicamentos para tratamento de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com os quais os participantes da CP nº 97/2022 reportaram ter tido experiência.

gabapentina  
 bortezomibe  
**tafamidis**  
**meglumina**  
 inotersena glicose  
 dexametasona

Fonte: CP nº 97/2022 Conitec.

Em termos de efeitos positivos de outras tecnologias, emergiram de forma geral os benefícios em termos de eficácia e estabilidade do quadro clínico. De forma específica, ressaltam-se os seguintes ganhos com o tafamidis

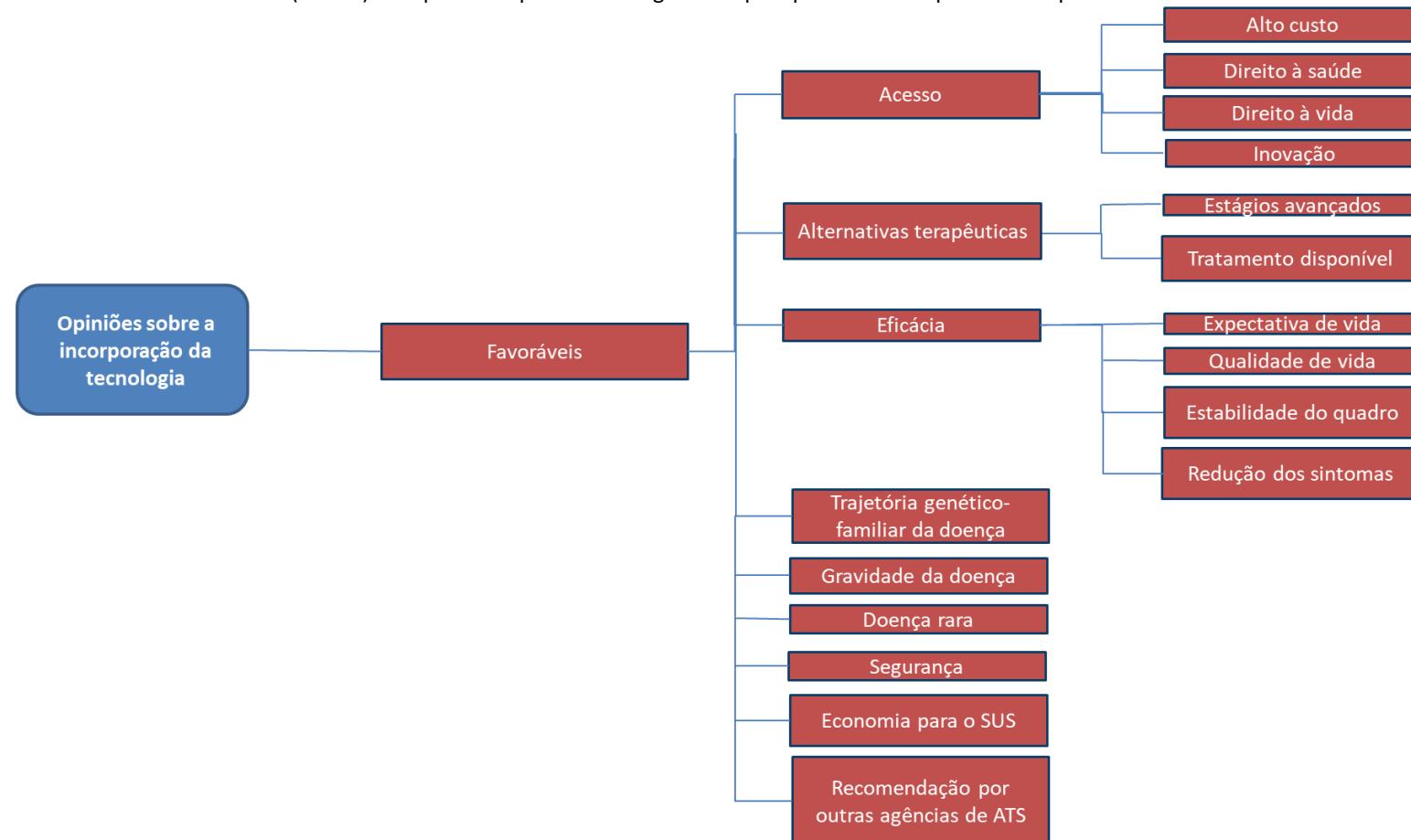
meglumina: melhora nas manifestações da doença, redução de internações, comodidade de uso, ganhos motores, incremento na expectativa e na qualidade de vida, sendo esta última também um ganho relacionado ao uso do inotersena. Quanto ao transplante hepático, foram destacados a melhora nas manifestações da condição de saúde e aumento da sobrevida.

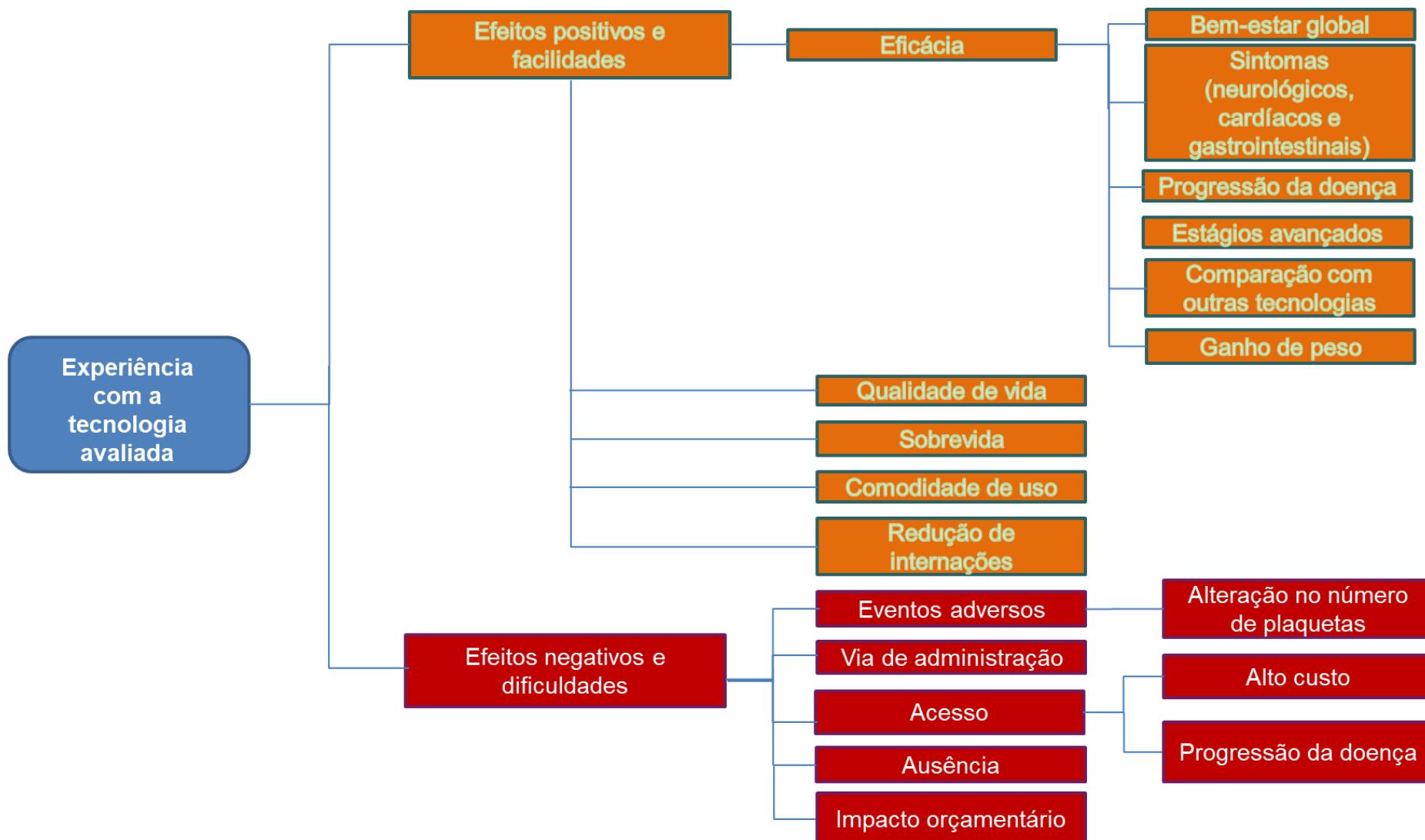
As contribuições trouxeram ainda elementos relacionados aos efeitos negativos ligados ao uso de outras tecnologias. Por esse prisma, participantes com experiência com inotersena citaram os eventos adversos de ordem hematológica, a ineficácia/menor eficácia no caso de manifestações cardiológicas e para deter a progressão da doença. A respeito do uso do tafamidis meglumina, os respondentes também fizeram referências aos eventos adversos (diarreia, dor de cabeça, tontura e mal-estar) e à sua ineficácia ou eficácia parcial nas seguintes situações: manifestações cardíacas, estágios avançados da doença e a curto prazo, o que reverbera na necessidade de se manter o uso de outros medicamentos. O acesso ao medicamento também foi mencionado como um fator negativo, dado o seu alto custo, as iniquidades regionais que reverberam sobre a oferta do medicamento e a sua não-inclusão no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a forma cardíaca da doença. De todo modo, algumas contribuições abordaram a ausência de efeitos negativos do tafamidis meglumina.

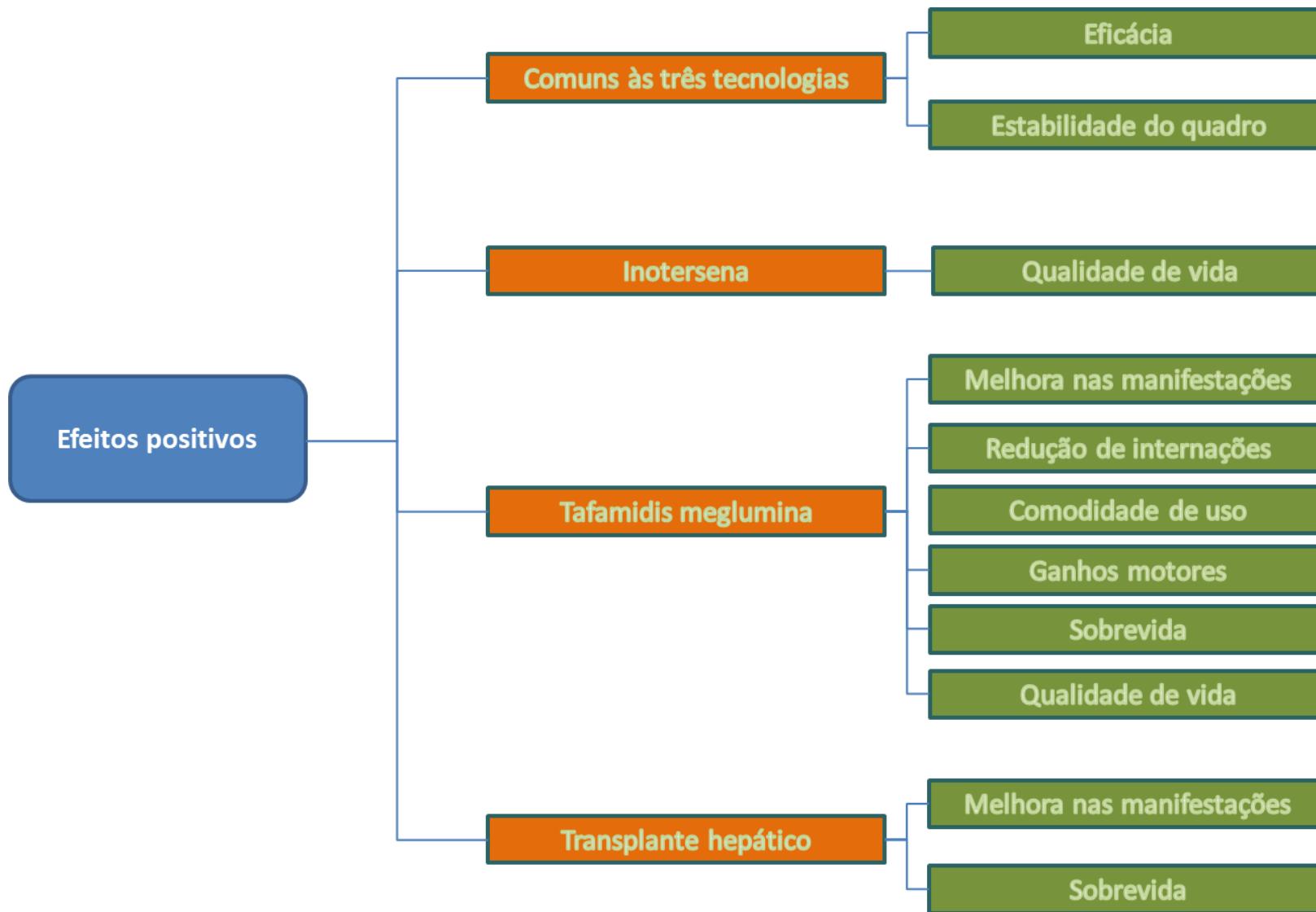
Acerca do transplante hepático, foram citados a dificuldade de acesso (tanto por sua complexidade quanto pela dificuldade em acessar doadores compatíveis), seu caráter invasivo, bem como os riscos e limitações a ele inerentes, como a imunossupressão e o risco de rejeição. Afora isso, também foi colocado que o transplante não impede a progressão da doença e tem impactos substanciais sobre a qualidade de vida.

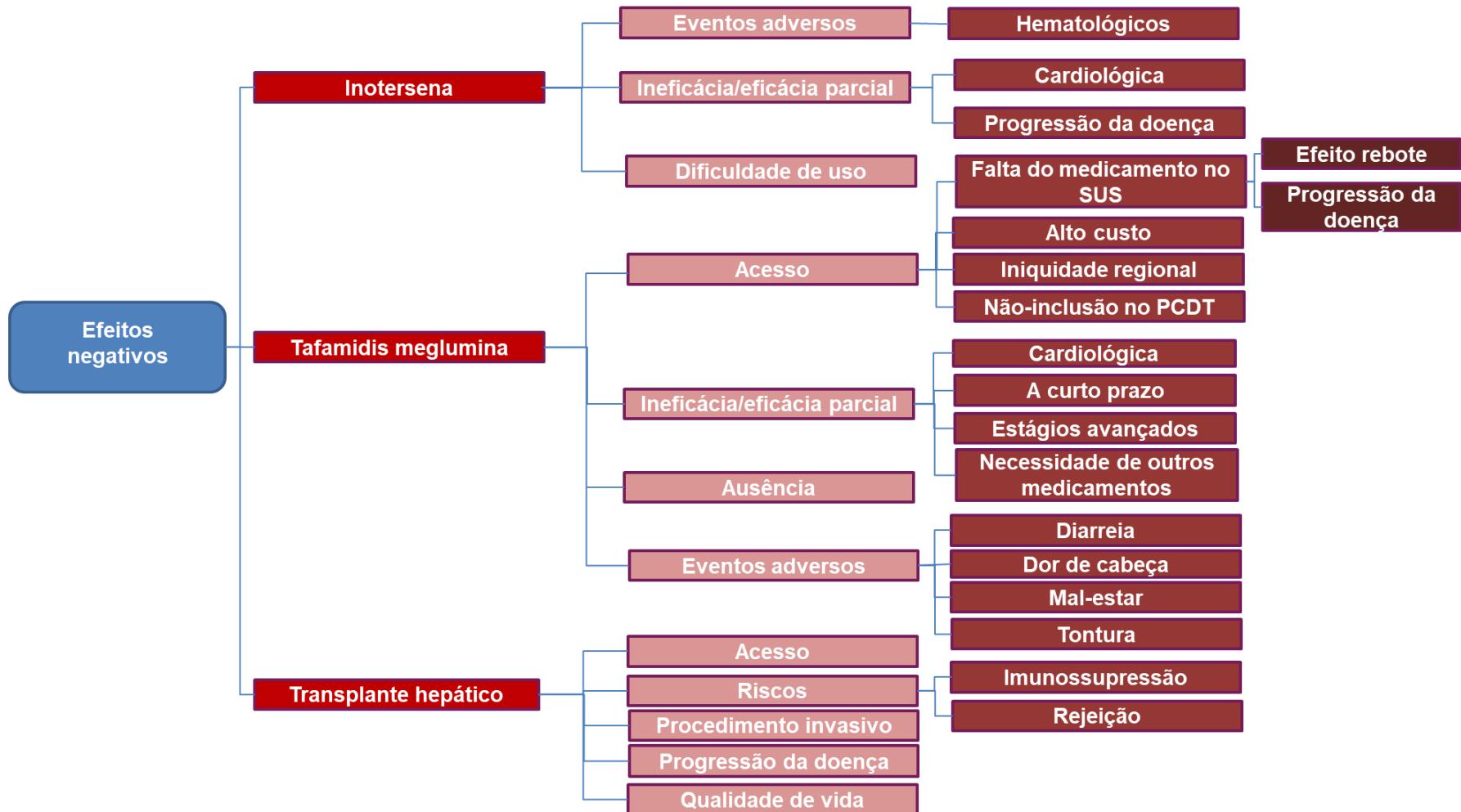
Assim, os principais temas abordados nas contribuições de experiência ou opinião referiram-se a argumentos favoráveis à incorporação do patisirana no SUS, sobretudo no que diz respeito à sua comparação em termos de eficácia com alternativas terapêuticas, como o inotersena, o tafamidis meglumina e o transplante hepático, sendo que estes dois últimos já são disponibilizados no SUS (Figura 40).

**Figura 40.** Mapa temático acerca dos resultados da Consulta Pública nº 97/2022 - Patisiran no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis.









Fonte: CP 97/2022 Conitec.

## 14. COMPARAÇÃO ENTRE AS TECNOLOGIAS PATISIRANA E INOTERSENA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM AMILOIDOSE HEREDITÁRIA RELACIONADA À TRANSTIRRETINA (ATTRh) COM POLINEUROPATHIA EM ESTÁGIO 2 OU QUE APRESENTEM RESPOSTA INADEQUADA A TAFAMIDIS

Em 2022, foi solicitada a incorporação de Inotersena nonadecassódica e, posteriormente, patisirana sódica, no âmbito do SUS, para pacientes adultos não atendidos pela terapia com tafamidis meglumina. Ambos os medicamentos não foram incorporados devido a aspectos econômicos. Diante da necessidade de alternativa terapêutica aos pacientes com ATTRh estágio 2 ou que não responderam ao tratamento com tafamidis meglumina, foi conduzido um Parecer Técnico-Científico com objetivo avaliar comparativamente de maneira sintetizada as principais características das tecnologias, o impacto orçamentário e as relações de custo-efetividade. Para análise foi conduzida a pergunta de pesquisa envolvendo a eficácia, efetividade e segurança do inotersena e patisirana no tratamento da ATTRh. A avaliação econômica e impacto orçamentário foram conduzidos por meio dos resultados apresentados pelos demandantes das respectivas tecnologias. A análise comparativa da eficácia foi indireta, realizada a partir do resultado de ambos ECRs pivotais, demonstrou que o patisirana é superior ao inotersena para os principais desfechos – polineuropatia pelo escore mNIS+7, qualidade de vida pelo Norfolk QOL-DN, estado nutricional pelo IMC, e escore PND. Apesar das diferenças entre as metodologias de avaliação econômica realizadas pelos demandantes, a comparação do resultado da razão de custo-efetividade incremental por ano de vida ganho ajustado pela qualidade (RCEI = R\$/AVAQ) favoreceu o patisirana. Na análise de impacto orçamentário, no cenário de importação direta o inotersena apresentou valor acumulado em 5 anos de R\$321.897.058 e o patisirana de R\$287.428.722, favorecendo o patisirana. Esse resultado é corroborado pela avaliação econômica comparativa do CADTH, onde o inotersena foi extensivamente dominado pelo patisirana, e nas avaliações do instituto ICER.

## 15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Em sua deliberação, o Comitê de Medicamentos ponderou sobre as evidências clínicas e econômicas apresentadas e as contribuições oriundas da participação social, incluindo a da médica especialista convidada pela Secretaria-Executiva da Conitec.

O Comitê reconheceu a eficácia e a segurança do patisirana e os benefícios clínicos que os pacientes com ATTRh em estágio 2 ou em estágio 1 que não respondem adequadamente ao tafamidis poderiam obter com a tecnologia, além de ressaltar que estes pacientes permanecem sem opção de tratamento medicamentoso no SUS pela via administrativa. Contudo, o Comitê entendeu que o custo do patisirana permanece elevado, refletindo consideravelmente na razão de

custo-efetividade incremental e nas estimativas de impacto orçamentário, e salientou as incertezas quanto ao número de pacientes em uso de tafamidis que poderiam migrar para o patisirana com a sua possível incorporação.

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 116<sup>a</sup> Reunião Ordinária, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis. Considerou-se a elevada razão de custo-efetividade incremental do patisirana e o impacto orçamentário estimado com a sua incorporação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 797/2023.

## ANEXO – Parecer técnico-científico

# **Eficácia comparativa entre Patisirana e Inotersena no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis**

Brasília – DF  
Março de 2023

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do parecer técnico-científico**

Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais – CCATES/UFMG

Álex Bruno do Nascimento Martins

Ariane Lopes André

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos

Isabela Cristina Menezes de Freitas

Ludmila Peres Gargano

Luila Clicia Moura Henriques

Marcus Carvalho Borin

Roberto Lúcio Muniz Júnior

Augusto Afonso Guerra Júnior

Juliana Álvares-Teodoro

Francisco de Assis Acurcio

### **Revisão**

Nathália Siqueira Sardinha da Costa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

## CONTEXTO

Este parecer técnico-científico se refere a uma análise comparativa das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos medicamentos patisirana e inotersena para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. Este parecer técnico-científico possui caráter informativo, portanto, as recomendações e conclusões apresentadas não refletem a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

## 1. INTRODUÇÃO

A amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh), também conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), é uma doença caracterizada pelo depósito extracelular de transtirretina (TTR). Trata-se de uma condição rara de origem hereditária autossômica e dominante, de caráter neurodegenerativo, multissistêmico, progressivo, e altamente incapacitante<sup>1</sup>. As manifestações clínicas mais comuns são neuropatia periférica, neuropatia autonômica, comprometimento gastrointestinal, cardiomiopatia e insuficiência renal. Após a confirmação diagnóstica, a ATTR deve ser classificada em estágios (Estágio 0 a III), os quais estão relacionados com a gravidade dos sintomas, sendo o estágio III o mais avançado e grave<sup>2,3</sup>.

Para os pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial, que não foram submetidos ao transplante hepático, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, aprovado pela Portaria Conjunta nº 22 de 2 de outubro de 2018, apresenta como alternativa terapêutica medicamentosa o tafamidis meglumina<sup>4</sup>. O transplante hepático, por sua vez, é recomendado apenas para pacientes no estágio I da doença, uma vez que não é possível recuperar, por meio do transplante, as lesões que surgem nos estágios mais avançados da ATTRh. Para os pacientes que apresentam progressão dos sinais ou sintomas após o uso do tafamidis meglumina, o PCDT estabelece que devem ser avaliadas opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático<sup>4</sup>.

Em fevereiro de 2022, a empresa PTC Farmacêutica do Brasil Ltda., solicitou a incorporação do inotersena nonadecassódica (Tegsedí®) para tratamento da ATTRh em pacientes adultos não atendidos pela terapia com tafamidis meglumina. A demanda foi analisada criticamente pela Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS/DGITS/SCTIE/MS e foi debatida pelos membros do plenário presentes na 113<sup>a</sup> Reunião Ordinária da Conitec, que deliberaram, por maioria simples, no dia 06 de outubro de 2022, recomendar a não incorporação do inotersena para tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina. Foram considerados na decisão aspectos relacionados à restrição orçamentária, razão de custo-efetividade e o grande impacto orçamentário ao SUS.

Paralelamente, em agosto de 2022, foi realizado o pedido de incorporação da patisirana (Onpattro®) para a mesma indicação, ou seja, pacientes diagnosticados com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis, pela Specialty Pharma Goiás. A demanda foi avaliada na 114<sup>a</sup> Reunião Ordinária, em 10 de novembro de 2022 e, por unanimidade, foi encaminhada para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação. Considerou-se na decisão o custo anual do tratamento com patisirana, as incertezas quanto às utilidades aplicadas no modelo econômico e a razão de custo-utilidade incremental estimada.

Ainda sobre a pauta, no dia 07 de dezembro de 2022, foi realizada uma audiência pública, convocada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS), a fim de permitir que as

contribuições da sociedade e os atores envolvidos com o tema auxiliem na tomada de decisão sobre a incorporação do inotersena, tendo sido discutida também a incorporação do medicamento patisirana.

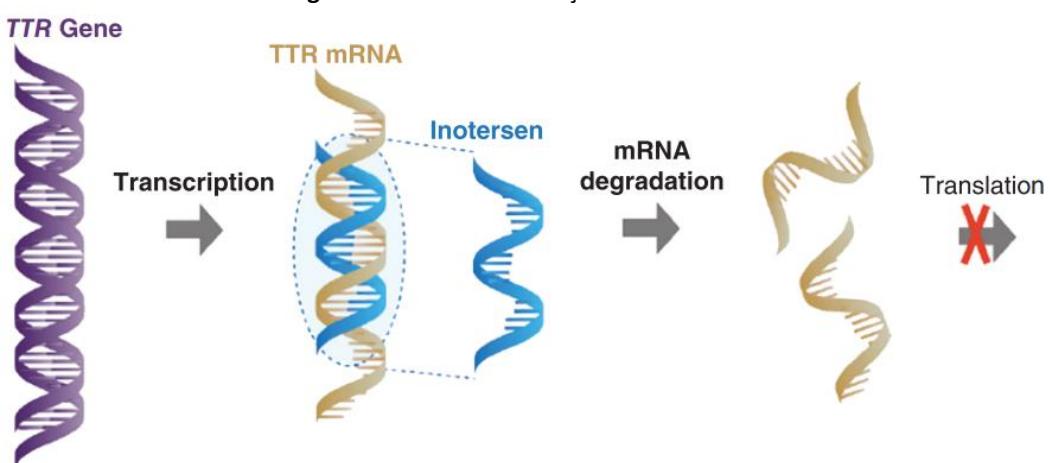
Dessa forma, considerando ambas as solicitações de incorporação para a mesma indicação clínica e a necessidade terapêutica de pacientes com ATTRh estágio 2 ou que não responderam ao tratamento com tafamidis meglumina, este parecer técnico-científico tem como objetivo avaliar comparativamente, de maneira sintetizada, as principais características das tecnologias, as evidências disponíveis, o impacto orçamentário e as relações de custo-efetividade, a fim de auxiliar gestores no processo de tomada de decisão.

## 2.TECNOLOGIAS AVALIADAS

As tecnologias avaliadas – inotersena e patisirana – são terapias gênicas inovadoras que, apesar de apresentarem estrutura molecular e mecanismo de ação diferentes, atuam inibindo a síntese da proteína TTR, tanto da forma mutada, que dá origem aos agregados amiloides, quanto da forma selvagem. Assim, ambos consistem em tratamentos que devem ser mantidos regularmente ao longo da vida dos pacientes e exigem reposição diária de vitamina A, já que uma das funções da proteína TTR é carrear este micronutriente.

O inotersena (Tegsedi®) é um oligonucleotídeo antisense dirigido por TTR que promove a degradação do RNA mensageiro (mRNA) de TTR pela formação específica de sequência de um substrato para RNase H1 para impedir a produção ou tradução da proteína TTR. A degradação do mRNA TTR impede a síntese de TTR no fígado, resultando em reduções significativas nos níveis de proteína TTR mutada e do tipo selvagem secretadas pelo fígado na circulação. Essa produção reduzida do fígado foi associada com retardar na progressão da doença ao reduzir a formação de depósitos fibrilosos amiloides TTR (Figura 1)<sup>5</sup>.

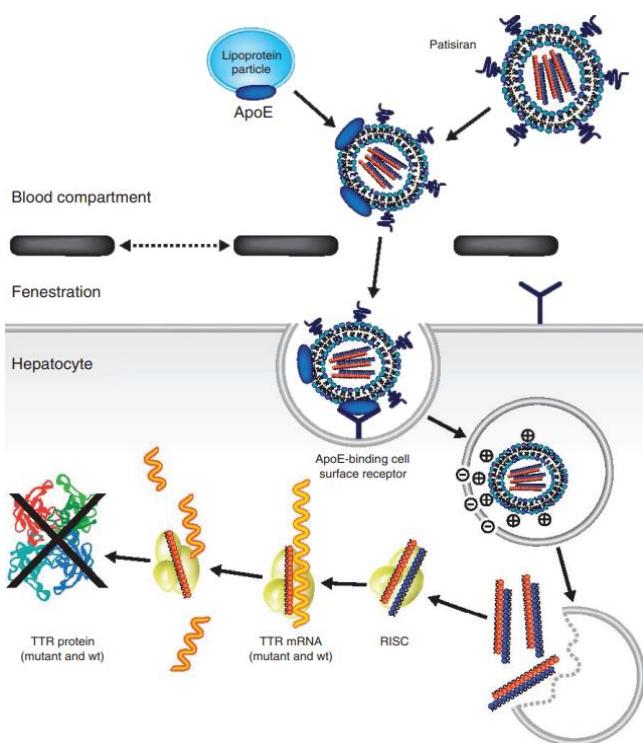
**Figura 1.** Mecanismo de ação do inotersena



Fonte: Extraído de Benson et al, 2018<sup>5</sup>.

O patisirana (Onpattro®) é um pequeno ácido ribonucléico de interferência de cadeia dupla (siRNA), formulado como nanopartículas lipídicas para distribuição aos hepatócitos. Quanto a seu mecanismo de ação, o patisirana liga-se especificamente a uma sequência geneticamente conservada na região 3' UTR do RNAm da TTR mutante e tipo selvagem. Essa ligação inibe especificamente a síntese hepática da proteína TTR para reduzir seu depósito nos tecidos e geração de fibrilas amiloides, que é a principal causa das manifestações da doença (Figura 2)<sup>6</sup>.

**Figura 2.** Mecanismo de ação do patisirana



Fonte: extraído de Kristen et al, 2019<sup>6</sup>.

O Quadro 1 a seguir apresenta a ficha com a descrição técnica de ambas as tecnologias.

**Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia**

Princípio ativo	Patisirana	Inotersena
Nome comercial	Onpattro®	Tegsedi®
Apresentação	Solução para diluição para infusão em embalagem com um frasco de vidro de 10 mL com 2 mg/mL de patisirana. Cada frasco contém 5 mL de solução.	Solução de 284 mg / 1,5mL, clara, incolor a levemente amarela para injeção de dose única em uma seringa preenchida com dispositivo de segurança. O produto está disponível em cartucho contendo uma ou quatro seringas preenchidas.
Detentor do registro	Specialty Pharma Goiás LTDA	PTC Farmacêutica do Brasil Ltda
Fabricante	Alnylam Pharmaceuticals, Inc	Catalent Indiana LLC

Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 1 ou 2.	Tratamento da polineuropatia de estágio 1 ou 2 em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR).
Indicação proposta	Pacientes adultos diagnosticados com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada ao tafamidis.	Pacientes portadores de Polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina que não são atendidos pela terapia atualmente disponível no SUS, ou seja, pacientes em estágio 1 não respondedores ao tratamento com o estabilizador da proteína TTR (Tafamidis meglumina) e pacientes em estágio 2.
Posologia e forma de administração	A dose recomendada é de 0,3 mg/kg administrada por infusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas. Para pacientes com peso maior ou igual a 100 kg, a dose recomendada é de 30 mg.	A dose recomendada é de 284mg, administrada uma vez por semana por injeção via subcutânea.

Fonte: Alnylam Pharmaceuticals. ONPATRO® (patisiran) Bula do medicamento. 2020; PTC Farmacêutica do Brasil Ltda, Tegsedi® (inotersena nonadecassódica) Bula de medicamento. 2020.

### Contraindicações:

Inotersena: Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados na seção composição; contagem plaquetária < 100×10<sup>9</sup>/L antes do tratamento; relação proteína/creatinina na urina (UPCR) ≥ 113 mg/mmol (1g/g) antes do tratamento; taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 45mL/min/1,73m<sup>2</sup>; insuficiência hepática grave<sup>7</sup>.

Patisirana: Pacientes com história de hipersensibilidade grave (por exemplo, reações de anafilaxia ou anafilactoides) ao patisirana ou a qualquer um dos excipientes. Medicamento contraindicado para menores de 18 anos<sup>8</sup>.

### Cuidados e Precauções:

Inotersena: Contagem de plaquetas, taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) e razão proteína-creatinina urinária (UPCR) devem ser mensuradas antes do tratamento com inotersena e como acompanhamento após seu início. O tratamento não deve ser iniciado se não houver possibilidade de adesão a uma rotina de monitoramento dos parâmetros sanguíneos e renais. Os níveis de vitamina A do plasma (retinol) abaixo do limite inferior do normal devem ser corrigidos e quaisquer sintomas e sinais oculares de deficiência da vitamina A devem ser resolvidos antes de iniciar inotersena. Pacientes tomando inotersena devem tomar suplementação oral da dose diária recomendada de vitamina A (aproximadamente 3.000 UI de vitamina A por dia) para reduzir o potencial de risco de toxicidade ocular devido a deficiência de vitamina A. Medicamentos antitrombóticos, antiagregantes plaquetários e medicamentos que possam reduzir a contagem de plaquetas, por exemplo, ácido acetilsalicílico e outros AINEs (anti-inflamatórios não esteroides), clopidogrel, varfarina, heparina, heparinas de baixo peso molecular, inibidores do fator Xa, como o rivaroxabano e o apixabano, e trombina. Inibidores como o dabigatran<sup>7</sup>.

Patisirana: Deve ser administrado apenas por via intravenosa. Pacientes devem receber pré-medicação no dia da infusão, pelo menos 60 minutos antes do início da infusão; se ocorrer uma reação relacionada à infusão, deve-se considerar retardar ou interromper a infusão e instituir tratamento médico. Pacientes que recebem patisirana devem

tomar suplementação oral de aproximadamente 2500 UI de vitamina A por dia para reduzir o risco potencial de toxicidade ocular. Não existem dados sobre o efeito do patisirana na fertilidade humana, a presença no leite humano e efeitos no lactente amamentado ou na produção de leite. Patisirana é classificado como medicamento da categoria C de risco na gravidez; sua prescrição para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico<sup>8</sup>.

#### **Eventos adversos:**

Inotersena: As reações adversas mais frequentes observadas durante o tratamento com inotersena foram eventos associados com reações no local da injeção (50,9%). Outras reações adversas comumente relatadas foram: náusea (31,3%), cefaleia (23,2%), pirexia (19,6%), edema periférico (18,8%), calafrios (17,9%), vômito (15,2%), anemia (13,4%), trombocitopenia (13,4%) e contagem de plaquetas reduzida (10,7%)<sup>7</sup>.

Patisirana: As reações adversas mais frequentes no estudo de fase 3 com 148 pacientes foram edema periférico e reações relacionadas à infusão. Neste estudo, apenas um paciente teve descontinuação do patisirana devido à reação adversa relacionada à infusão (um paciente, 0,7%). Neste estudo, todos os pacientes receberam pré-medicação com corticosteróide, paracetamol e bloqueadores H1 e H2<sup>8</sup>.

### **3. PREÇOS PROPOSTOS PARA INCORPORAÇÃO**

O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), conforme lista de preços publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em janeiro de 2023 do patisirana (frasco com 10 mg) é R\$ 60.367,74, e do inotersena (1 seringa preenchida com 284 mg/1,5 mL) é R\$ 40.836,61<sup>5</sup>.

Para o patisirana, na consulta pública nº 97/2022, o fabricante apresentou um desconto adicional de 7,1% frente aos 34,7% inicialmente propostos na submissão inicial, com desconto final proposto de 41,8% por frasco. No cenário de compra no mercado nacional, considerando a incidência de PIS/COFINS e 18% de ICMS, o preço proposto para incorporação é de R\$ 35.134,02, representando 41,8% de desconto em relação ao PMVG 18%. Para a modalidade de importação direta, o preço proposto é de R\$ 25.033,42, o qual representa redução de 41,8% em relação ao preço sem impostos (Quadro 2).

Para o inotersena, foi proposto inicialmente um desconto de 23% sobre o PMVG referente ao mês de agosto de 2022, posteriormente foi proposto um desconto de 37%, resultando no valor de R\$ 102.908,25 (caixa com 4 seringas) sob ICMS de 18%, ou R\$ 25.727,06 (unidade), conforme apresentado na proposta comercial apresentada no dia 09 de março de

2023. O mesmo desconto de 37%, foi apresentado sob o PMVG sem imposto para o cenário de importação direta, resultando no valor de R\$ 73.323,4 (caixa com 4 seringas) ou R\$ 18.330,85 (unidade) (Quadro 2).

**Quadro 2. Preço da tecnologia proposto pelos respectivos demandantes**

Apresentação	Preço unitário compra no mercado nacional <sup>1</sup>	Preço unitário importação direta	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas (SIASG)
Patisirana: Frasco com 10 mg	R\$ 35.134,02	R\$ 25.033,42 <sup>1</sup>	R\$ 60.367,74	R\$ 39.991,44 <sup>3</sup>
Inotersena: 1 seringa preenchida com 284 mg / 1,5 mL*	R\$ 25.727,06	R\$ 18.330,85	R\$ 40.836,61	R\$ 36.826,12 <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Preços apresentados pelos demandantes em sua última proposta comercial (Atualizado em 15 de março de 2023).

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) acessado em janeiro de 2023.

<sup>3</sup> Média ponderada das compras realizadas entre junho de 2021 e março de 2022 pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) julho de 2022.

<sup>4</sup> Média ponderada das compras federais realizadas nos últimos 18 meses (preço de uma seringa) pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), via Banco de Preços em Saúde (BPS) junho de 2022.

## 4. CUSTO ANUAL DOS TRATAMENTOS

Para o patisirana, o tratamento preconizado em bula considera a dose recomendada de 0,3 mg/kg administrada por infusão intravenosa (IV) uma vez a cada três semanas. Para pacientes com peso maior ou igual a 100 kg, a dose recomendada é de 30 mg. Conforme dados (apresentados pelo demandante do patisirana) do Centro de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM), maior centro de referência de especialistas em amiloidose do Brasil, o peso médio dos pacientes em tratamento para ATTRh é de 64,61 kg. Neste cenário, seriam necessários dois frascos do patisirana por administração. Dada a posologia indicada em bula, seriam necessárias 17 administrações ao ano. Cabe destacar que o patisirana é de administração IV e requer atendimento ambulatorial, cujos custos não estão sendo contemplados nesta seção.

Já para o inotersena, o tratamento preconizado em bula é de uma aplicação por semana, e não requer atendimento ambulatorial já que o medicamento está disponível em seringas preenchidas que podem ser administradas pelos próprios pacientes e cuidadores. Dada a posologia indicada em bula, seriam necessárias 52 administrações ao ano.

Levando estes cenários em consideração, os custos do tratamento com patisirana e inotersena, considerando os preços propostos na seção anterior deste parecer técnico-científico, estão representados no Quadro 3. Estes custos não incluem a suplementação com vitamina A.

**Quadro 3. Custo dos tratamentos**

Medicamento	Posologia	Preço unitário compra local	Custo anual compra local	Preço unitário Importação Direta	Custo anual importação direta
Patisirana	Frasco com 10 mg	R\$35.134	R\$1.194.556	R\$25.033	R\$851.136
Inotersena	Seringa preenchida com 284 mg/1,5 mL	R\$25.727	R\$1.337.807	R\$18.330	R\$953.204

Preços apresentados pelos demandantes em sua última proposta comercial. Atualizado em 15 de março de 2023.

Por meio da Consulta Pública nº 97/2022, aberta para contribuições relacionada ao patisirana, que ocorreu entre 21/12/2022 e 09/01/2023, o fabricante submeteu a seguinte proposta de acordo de risco compartilhado:

#### **Proposta adicional de Acordo de Risco Compartilhado entre Alnylam e Ministério da Saúde**

[...]

*“Considerando o parâmetro acima mencionado, uma proposta recomendável consistiria na implementação de um protocolo de fase IV no país, financiado e gerenciado integralmente pela empresa Alnylam, que acompanharia os pacientes que iniciarem tratamento com a patisirana sódica, de forma prospectiva, avaliando a alteração do estágio FAP (Familial Amyloidotic Polyneuropathy). A sugestão de utilizar o estágio FAP se deve ao fato de ser não intervencionista, altamente validada e de fácil aplicação nos centros que receberão esses pacientes.”*

*“O estudo, em sua avaliação de mundo real, expressa pela prática clínica de acompanhamento dos pacientes no período de pelo menos um ano, avaliaria o estágio FAP de cada paciente no início do tratamento e então 1 ano após, mantendo esta periodicidade prospectiva. Nestas avaliações anuais, caso algum paciente apresente evolução do estágio 1 para o estágio 2 (nos pacientes que anteriormente apresentaram resposta inadequada a Tafamidis) ou do estágio 2 para estágio 3, de acordo com os parâmetros estipulados pela para avaliação do estágio FAP, a Alnylam se comprometeria a reembolsar o valor gasto com esse paciente nos 12 meses anteriores a última avaliação.”*

*“Com essa proposta de compartilhamento de risco, o gestor garantirá que todo o investimento em saúde feito no programa resultará em desfechos terapêuticos favoráveis e minimizará o impacto orçamentário de financiar no programa pacientes que não estejam se beneficiando plenamente da medicação. A melhor forma de realizar a reconciliação financeira será discutida entre as partes, respeitando o princípio da transparência e seguindo os devidos marcos legais.”*

Por meio da consulta pública nº 49/2022 apresentada no Relatório de Recomendação nº 779/2022 “Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina”, o fabricante se compromete como parte da proposta em:

### **Proposta adicional Programa de Acompanhamento e Suporte do Paciente**

*“Manter a oferta do programa de acompanhamento e suporte do paciente, conforme descrito na seção programa de suporte ao paciente e monitorização do tratamento, para todos os pacientes em uso de TEGSEDI® (inotersena) enquanto o medicamento permanecer incorporado no SUS; e fornecer dados relacionados à segurança e à adesão dos pacientes participantes do Programa de Acompanhamento e Suporte do Paciente.”*

## **5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS**

O objetivo deste parecer técnico-científico é complementar a avaliação das propostas de incorporação do patisirana e do inotersena ao analisar as evidências científicas comparativas sobre eficácia, efetividade e segurança entre estes medicamentos para pacientes diagnosticados com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis. Considerou-se relevante a realização de busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca foi elaborada a fim de identificar estudos que compararam a eficácia, efetividade e a segurança do patisirana e do inotersena, conforme Quadro 4.

**Quadro 4.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

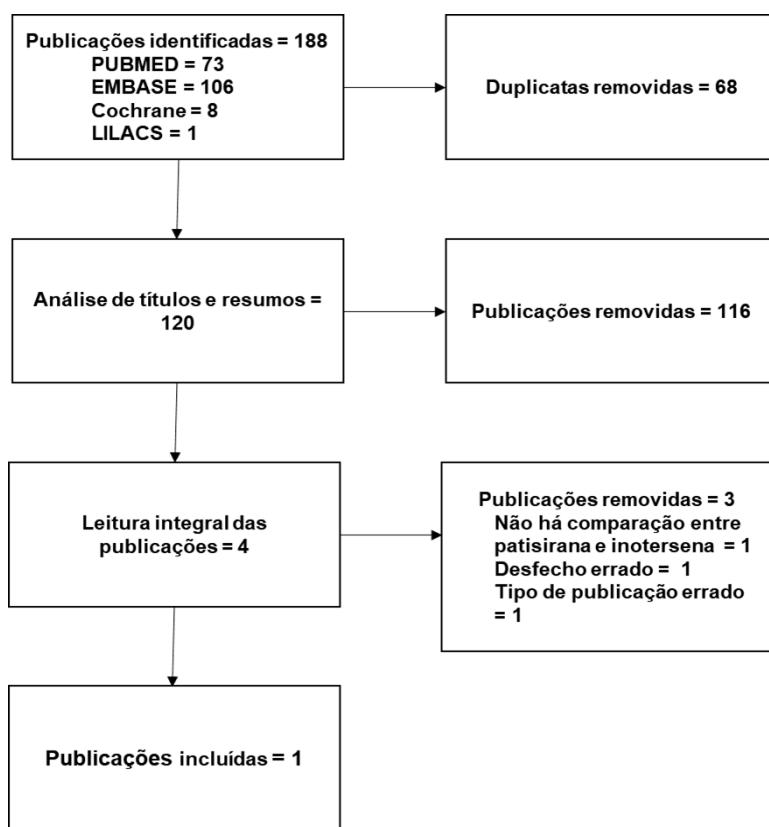
<b>População</b>	Pacientes com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis.
<b>Intervenção</b>	Patisirana
<b>Comparador</b>	Inotersena
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<b>Clínicos:</b> mudança no escore mNIS+7, qualidade de vida mensurada através da escala Norfolk QOL-DN, comprometimento nutricional (IMC modificado) e função cardíaca mensurada por NT-proBNP. <b>Segurança:</b> eventos adversos frequentes, eventos adversos graves, cardiomiopatia e polineuropatia.
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem meta-análise), estudos clínicos randomizados ou não randomizados, estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas), estudos de comparação indireta (ex. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> ).

Amiloidose ATTRh: amiloidose hereditária associada à transtirretina; mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score +7; Norfolk QOL-DN: Quality of Life-Diabetic Neuropathy; IMC: índice de massa corporal; NT-proBNP: porção N-terminal do péptido natriurético tipo B.

A partir da pergunta PICO foi realizada uma busca sistematizada, em 05 de janeiro de 2023, nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, Embase, The Cochrane Library e LILACS por meio das estratégias de busca inseridas no Apêndice 01, que resultou em 188 publicações. Não foram estabelecidos limites temporais e de idiomas. Após a exclusão de duplicatas e leitura de títulos e resumos, foram selecionados quatro artigos para leitura completa. Após a leitura dos

quatro artigos, apenas um foi selecionado para ser utilizado nesta análise (Figura 3). A relação de publicações excluídas após a leitura completa dos textos consta no Apêndice 2.

**Figura 3.** Fluxograma da nova seleção de estudos



Fonte: Elaboração própria

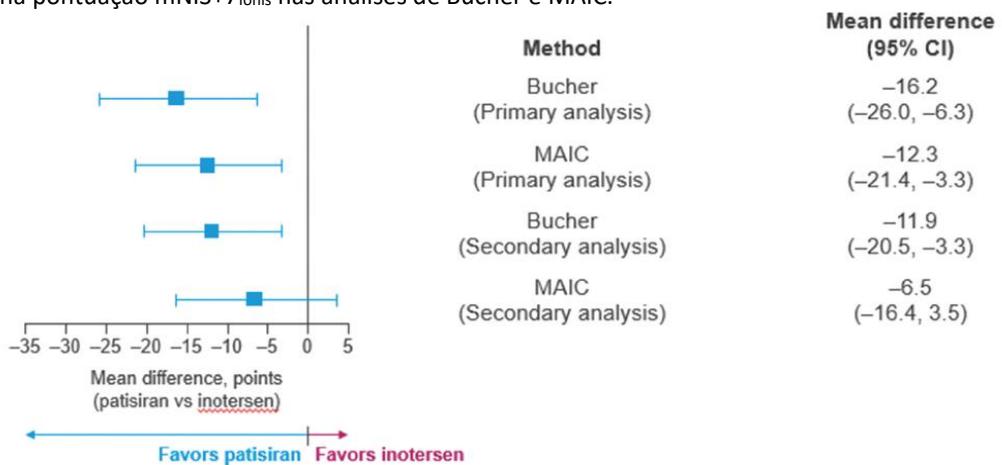
Apenas o estudo de Gorevic e colaboradores (2020)<sup>9</sup> estava de acordo com os critérios definidos pela pergunta PICOS e foi incluído. Neste estudo, os pesquisadores realizaram uma comparação indireta entre a eficácia do patisirana e do inotersena em pacientes com ATTRh com polineuropatia. Para isso, foram comparados os resultados de eficácia de dois ECR de fase três, multicêntricos, duplo-cego e controlados por placebo: estudo APOLLO, que avaliou a eficácia clínica do patisirana e estudo NEURO-TTR, que avaliou a eficácia clínica do inotersena.

Os desfechos, avaliados após 15 meses de uso de ambos os medicamentos foram: mNIS+7, Norfolk QOL-DN, IMC e escore PND. Diferenças nas características de linha de base entre os dois estudos levaram os autores a relatar os resultados através do método *matching-adjusted indirect comparisons* (MAIC). Em outras comparações, foi utilizado o método Bucher, isto é, sem as ponderações do método MAIC. A análise primária foi baseada na imputação explícita de dados ausentes, enquanto a análise secundária não envolveu imputação explícita de dados ausentes e foi baseada apenas nos dados observados<sup>9</sup>.

## 6. EFICÁCIA COMPARATIVA

Um dos principais desfechos avaliados pelos estudos com ATTRh é a escala *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7), a qual avalia a polineuropatia pela gravidade da fraqueza muscular, reflexos de estiramento muscular, perda sensorial e comprometimento autonômico, onde pontuações altas indicam maiores danos<sup>10</sup>. Neste desfecho, o patisirana demonstrou resultados mais favoráveis através do método Bucher (-16,2 pontos,  $p = 0,001$ ) e através do método MAIC (-12,3 pontos,  $p = 0,007$ ). A proporção de pacientes que apresentou melhora ou estabilização (nenhuma mudança no mNIS+7) foi significativamente maior para o patisirana. As chances de melhora no mNIS+7 foram superiores para o patisirana nas análises primárias, seja no método Bucher ( $OR = 43,6$ ;  $p < 0,001$ ), seja no método MAIC ( $OR = 193,1$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 4)<sup>9</sup>.

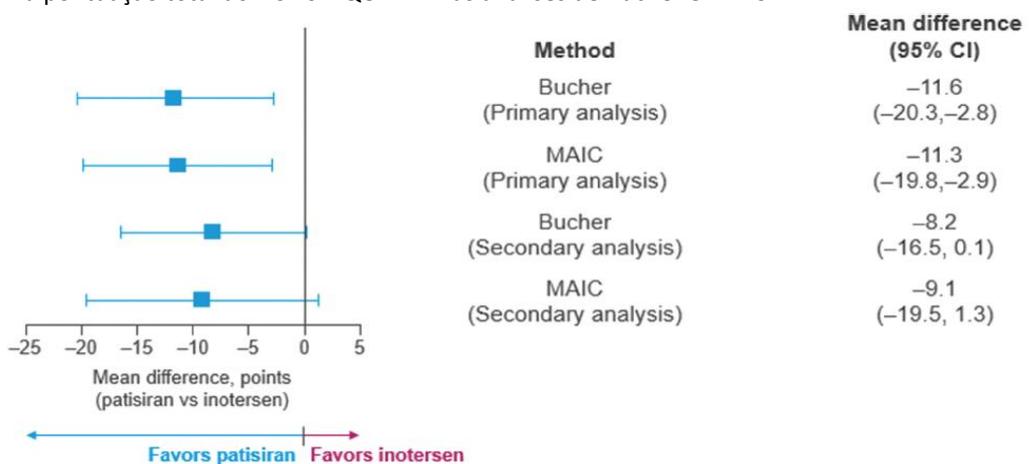
**Figura 4.** Diferenças de médias entre patisirana e inotersena após 15 meses desde a linha de base na pontuação mNIS+7<sub>lonis</sub> nas análises de Bucher e MAIC.



Fonte: extraído de Gorevic et al, 2020<sup>9</sup>.

Patisirana também apresentou melhores resultados para o Norfolk QOL-DN, seja através do método Bucher (-11,6 pontos,  $p = 0,009$ ), seja pelo método MAIC (-11,3;  $p = 0,009$ ). A proporção de pacientes que apresentou uma melhora na qualidade de vida foi maior para patisirana do que para inotersena. As chances de melhora do Norfolk QOL-DN foram superiores para o patisirana no método Bucher ( $OR = 14,7$ ;  $p < 0,001$ ) e no método MAIC ( $OR = 18,1$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 5)<sup>9</sup>.

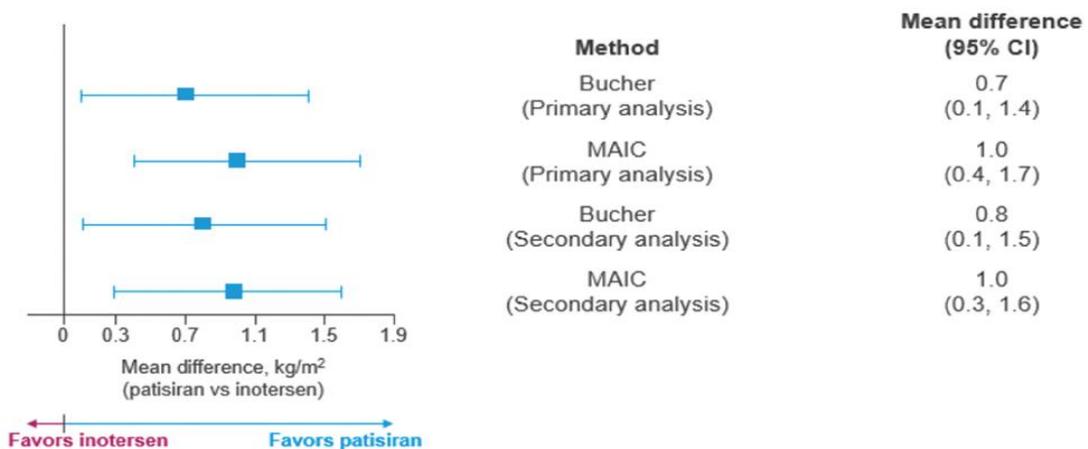
**Figura 5.** Diferenças de médias entre patisirana e inotersena após 15 meses desde a linha de base na pontuação total do Norfolk QOL-DN nas análises de Bucher e MAIC.



Fonte: extraído de Gorevic et al, 2020<sup>9</sup>.

Considerando que alterações no sistema gastrointestinal são alguns dos sinais e sintomas mais relevantes na ATTRh, os estudos avaliaram a eficácia dos tratamentos na alteração do Índice de Massa Muscular (IMC). Mais uma vez o patisirana se mostrou mais favorável que inotersen (Bucher: 0,7 kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,033$  e MAIC: 1,0 kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ) (Figura 6)<sup>9</sup>.

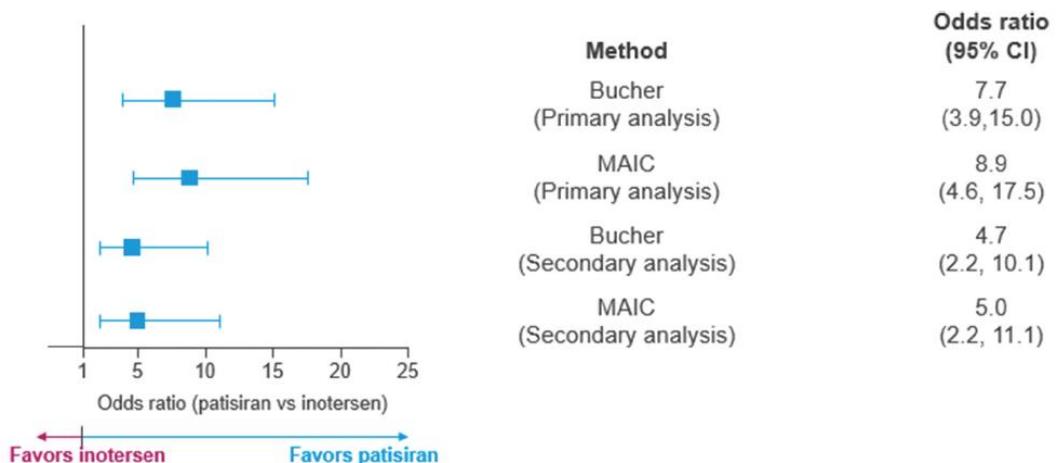
**Figura 6.** Diferenças médias entre patisiran e inotersen após 15 meses no IMC nas análises de Bucher e MAIC



Fonte: extraído de Gorevic et al, 2020<sup>9</sup>.

O escore *Polyneuropathy Disability Score* (PND) foi medido em tempos diferentes nos ensaios clínicos: 18 meses no estudo APOLLO e 15 meses no estudo NEURO-TTR. A proporção de pacientes que apresentou melhora ou manutenção nessa medida foi significativamente maior nos indivíduos submetidos ao patisirana tanto no método Bucher (OR = 7,7;  $p < 0,001$ ) quanto no método MAIC (OR = 8,9;  $p < 0,001$ ) (Figura 7)<sup>9</sup>.

**Figura 7.** Odds ratio entre patisirana e inotersena no escore PND nas análises de Bucher e MAIC



Fonte: extraído de Gorevic et al, 2020<sup>9</sup>.

## 6.1 Segurança e comodidade das tecnologias

As principais preocupações de segurança identificadas para o tratamento com inotersena foram trombocitopenia e glomerulonefrite. Conforme a orientação contida em bula, é necessário monitorar a contagem de plaquetas, enzimas hepáticas e função renal para gerenciar o risco de trombocitopenia grave, compromisso hepático e glomerulonefrite durante o uso de inotersena. Ainda sobre o inotersena, cabe destacar a comodidade para o paciente, já que a forma farmacêutica de seringas preenchidas com dispositivo de segurança permite o uso domiciliar, sem necessidade de atendimento ambulatorial ou internações para infusão do medicamento, como é o caso do patisirana<sup>7</sup>.

Para o patisirana, as principais preocupações de segurança estão associadas com reações relacionadas à infusão (IRRs) e, nos estudos clínicos, todos os pacientes receberam tratamento prévio com corticosteroide, paracetamol e bloqueadores H1 e H2 para reduzir o risco de IRRs<sup>8</sup>.

O patisirana e o inotersena não foram avaliados em pacientes previamente submetidos a transplante hepático em ensaios clínicos<sup>7,8</sup>.

## 7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Há limitações a serem consideradas na comparação indireta entre o patisirana e o inotersena. As variáveis utilizadas para ajustar os valores encontrados na análise MAIC se limitam àquelas que se encontravam disponíveis na publicação do ensaio clínico do inotersena. Embora o estudo apresente estimativas para diversos desfechos associados a ATTRh, uma análise mais abrangente das variáveis e a avaliação de sub-grupos apenas é possível em estudos *head-to-head*. Além disso, os resultados do score PND devem ser avaliados considerando que há uma diferença de três meses

entre o tempo de acompanhamento dos grupos, pois ao contrário dos demais desfechos, não foi possível utilizar uma modelagem estatística capaz de estimar o mesmo período de acompanhamento para os dois grupos.

## 8. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

A seguir, será apresentada uma síntese e análise crítica das avaliações econômicas realizadas individualmente para os medicamentos nas respectivas demandas de incorporação. Foram realizadas avaliações econômicas para determinar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do inotersena comparado ao tratamento de suporte usual, e do patisirana comparado também ao cuidado de suporte. As avaliações foram feitas para a mesma população, ou seja, pacientes com ATTR com polineuropatia em estágio 2 ou que não responderam adequadamente ao tratamento com tafamidis, ou seja, pacientes com estágio 1 da doença que progrediram após o tafamidis. Em ambos os casos, foram seguidas as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde para definição da perspectiva da análise (Sistema Único de Saúde) e para definição da taxa de desconto aplicada - de 5% ao ano para custos e desfechos. Para ambos os modelos, foram conduzidas análises de sensibilidade determinística a probabilística. O horizonte temporal dos estudos foi diferente: *lifetime* de 100 anos para o inotersena e 25 anos para o patisirana.

As avaliações elaboradas consideraram como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo a aquisição de medicamentos, acompanhamento e monitoramento dos pacientes em diferentes estados de saúde ou por estágio da doença, melhores cuidados de suporte e manejo de eventos adversos. Para os desfechos clínicos, foram considerados os Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ) e Anos de Vida Ganhos (AVG).

Apesar de terem sido utilizados modelos de estados transicionais de Markov em ambos os casos, os modelos elaborados são estruturalmente diferentes na quantidade e na definição dos estados de saúde e, principalmente, nas fontes de dados utilizadas para os valores de utilidade, mortalidade, dentre outros. Dessa forma, apesar de as diferenças metodológicas comprometerem a capacidade de comparação direta entre os medicamentos, o resultado individual de cada análise, que é dado em termos de custo incremental por AVG ou AVAQ, permite a avaliação dos benefícios e custos incrementais das tecnologias.

Neste sentido, considerando o custo incremental por AVAQ, o patisirana apresentou um RCEI menor em ambos os modelos de compra, quando comparado ao inotersena (R\$ 1.991.594/AVAQ versus R\$ 2.600.103/AVAQ para o patisirana e inotersena, respectivamente, no cenário de compra local, e R\$ 1.383.129/AVAQ versus R\$ 1.852.337/AVAQ, para o patisirana e inotersena, respectivamente, no cenário de importação direta). O Quadro 5 a seguir reúne as principais características das avaliações econômicas elaboradas e seus resultados.

**Quadro 5. Descrição dos estudos de avaliação econômica**

Parâmetro	Patisirana	Inotersena
Descrição da avaliação	Análise de custo-utilidade do uso de patisirana <i>versus</i> melhores cuidados de suporte para o tratamento de pacientes com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que não responderam adequadamente ao tratamento com tafamidis.	Análise de custo-utilidade e custo-efetividade inotersena <i>versus</i> cuidados usuais para o tratamento de pacientes com ATTRh, não atendidos pelo tafamidis, incluindo pacientes com estágio 1 da doença não respondedores (após progressão) ou pacientes com estágio 2 da doença.
Método de modelagem	Modelo de estados transicionais de Markov baseado em 13 estados de saúde, com ciclos semestrais, gerados pela combinação do escore PND e do biomarcador NT-proBNP. O PND é utilizado na prática clínica para mensurar os sintomas de polineuropatia, enquanto o NT-proBNP foi considerado como um biomarcador para a cardiomiopatia.	Modelo de estados transicionais de Markov baseado em quatro estados de saúde: estágios de 1 a 3 e o estado de morte, com ciclos do modelo a cada quatro semanas e correções de meio ciclo.
Resultados	Ganho de 5,89 AVAQ e 1,25 AVG, a um custo incremental de R\$11,7 milhões no modelo de compra local e R\$8,1 milhões no modelo de importação direta <sup>1</sup> . RCEI modelo de compra local: R\$1.991.594 por AVAQ e R\$9.377.217 por AVG <sup>2</sup> ; RCEI modelo de importação direta: R\$1.383.129 por AVAQ e R\$6.512.324 por AVG <sup>2</sup> .	Ganho de 6,56 AVAQ <sup>1</sup> e 2,35 AVG com inotersena, a um custo incremental de R\$17.047.616,24 (compra local) e R\$12.144.873,70 (importação direta). RCEI modelo de compra local: R\$2.600.103,96 por AVAQ <sup>3,1</sup> ; RCEI modelo de importação direta: R\$1.852.337,23 por AVAQ.

<sup>1</sup> Considerando propostas comerciais submetidas pelos demandantes. Atualizado em 15 de março de 2023.

<sup>2</sup> Os valores de AVG não foram apresentados, e por isso, foram calculados a partir do custo incremental e AVG apresentados.

<sup>3</sup> Não foram apresentados os resultados com preço atualizado para AVG.

Estes resultados estão em consonância com as avaliações publicadas pelo *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), que avaliou a relação de custo-efetividade do inotersena e do patisirana comparados com o melhor cuidado disponível. No momento da análise, o preço do inotersena não estava disponível, e por isso, foi considerado o mesmo valor tabelado para o patisirana. A RCEI para o patisirana foi de US\$ 835.000 por QALY ganho e para o inotersena foi US\$ 1,7 milhão por QALY ganho<sup>11,12</sup>.

## 9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Dada as diferenças metodológicas para o cálculo da população elegível encontradas entre as análises de impacto orçamentário (AIO) e, principalmente as novas propostas de preço submetidas pelos demandantes, foi realizada uma nova AIO.

A análise considerou apenas o custo direto dos medicamentos, adotando um horizonte temporal de cinco anos e não foi aplicada taxa de desconto. Foram utilizados para cálculo os novos valores propostos pelos demandantes descritos anteriormente na seção 3. “Preços propostos para incorporação”, o impacto orçamentário (IO) foi estimado considerando tanto o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% quanto o preço para importação direta (sem impostos).

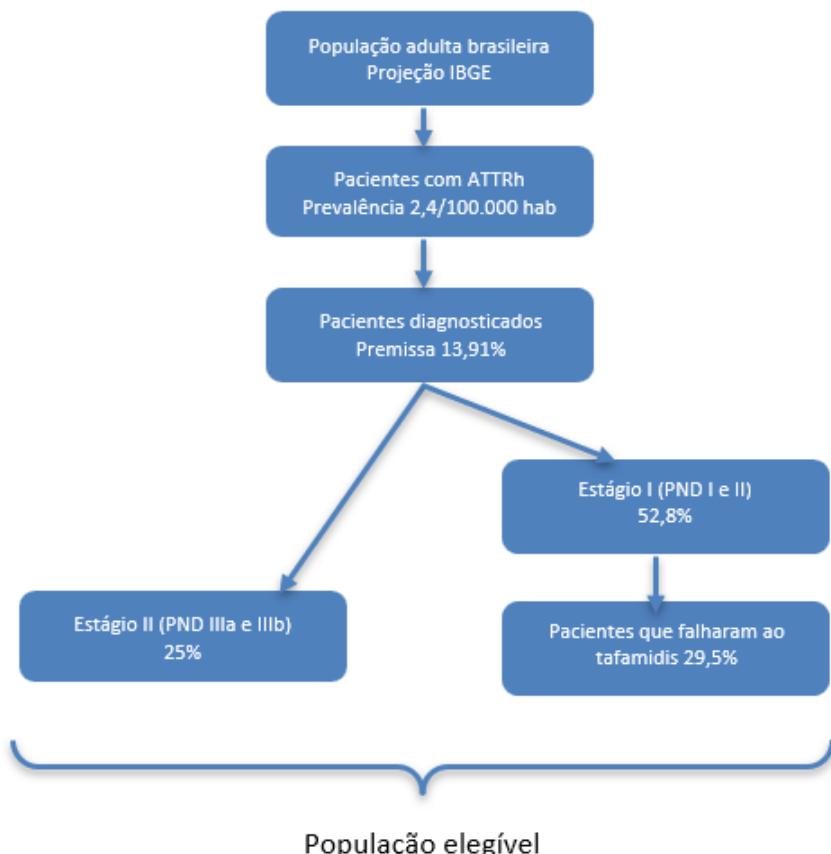
Para cálculo da população elegível, partiu-se da projeção da população brasileira adulta (> 18 anos) estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A partir dos dados de prevalência da ATTRh na população luso-brasileira e não-luso-brasileira reportada na literatura<sup>13</sup> 2,4/100.000 hab), estimou-se o número de pacientes adultos com ATTRh. A partir destes, aplicou-se a taxa de 25% referente à proporção de pacientes com PND IIIa e IIIb para cálculo da

população anual com ATTRh no estágio 2<sup>14</sup>. Assumiu-se a premissa de que, dada a dificuldade no diagnóstico das doenças raras do Brasil, apenas 13,91% dos pacientes com a doença seriam devidamente diagnosticados e elegíveis ao tratamento. Esta taxa, assumida com base no relatório submetido pelo demandante do patisirana, foi calculada a partir da proporção do número de pacientes em acompanhamento nos centros de referência em doenças raras no Brasil pelo número de pacientes prevalentes ( $550 \div 3.995 \times 100$ ).

Para cálculo do número de pacientes com ATTRh com polineuropatia que apresentaram resposta inadequada ao tafamidis, considerou-se a estimativa epidemiológica descrita anteriormente, porém com uma porcentagem de 52,78% referente aos pacientes no estágio 1 (PND I e II)<sup>14</sup>. Sobre estes pacientes, aplicou-se um percentual de 29,5% referente àqueles que apresentariam resposta inadequada ao tafamidis e seriam elegíveis ao tratamento com patisirana ou inotersena<sup>15</sup>.

A Figura 8 e o Quadro 6 a seguir apresentam o cálculo e o número de pacientes elegíveis pela estimativa epidemiológica.

**Figura 8.** Representação da estimativa epidemiológica de pacientes elegíveis



Fonte: Elaboração própria

**Quadro 6.** Cálculo da população elegível nos estágios I e II

Descrição	2023	2024	2025	2026	2027
Projeção da população brasileira adulta	161.775.439	163.465.276	165.088.471	166.606.553	168.071.704
Prevalência da ATTRh	3.883	3.923	3.962	3.999	4.034
Pacientes em Estágio 2 (PND IIIa e IIIb)	971	981	991	1000	1008
Pacientes diagnosticados	135	136	138	139	140
<b>População elegível no Estágio II</b>	<b>135</b>	<b>136</b>	<b>138</b>	<b>139</b>	<b>140</b>
Pacientes em Estágio I (PND I e II)	2.049	2.071	2.091	2.110	2.129
Pacientes com falha ao tafamidis	605	611	617	623	628
Pacientes diagnosticados	84	85	86	87	87
<b>População elegível no Estágio I</b>	<b>84</b>	<b>85</b>	<b>86</b>	<b>87</b>	<b>87</b>

O Quadro 7 a seguir apresenta a população final elegível, considerando um *market share* conservador de 10% ao ano.

**Quadro 7.** População final considerando *market share*

Descrição	2023	2024	2025	2026	2027
Estágio I + Estágio II	219	221	224	226	228
<i>Market share</i>	10%	20%	30%	40%	50%
<b>População elegível final</b>	<b>22</b>	<b>44</b>	<b>67</b>	<b>90</b>	<b>114</b>

Nesta análise, foram considerados três cenários de incorporação

- Cenário 1: Incorporação somente do inotersena; difusão da tecnologia no mercado com crescente de 10% ao ano;
- Cenário 2: Incorporação somente do patisirana; difusão da tecnologia no mercado com crescente de 10% ao ano;
- Cenário 3: Incorporação do patisirana e do inotersena, os quais irão dividir o mercado considerando o número de pacientes elegíveis estimado no Quadro 7; difusão gradativa com crescente de 5% ao ano para cada medicamento.

## 10. RESULTADOS DA AIO

## 10.1 IO para valores com Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%

No Cenário 1, no qual apenas o inotersena seria incorporado, o IO acumulado em cinco anos foi de R\$ 451.777.464, enquanto no Cenário 2, a incorporação apenas do patisirana gera um IO acumulado de R\$ 403.401.791. No terceiro Cenário, com a incorporação de ambos os medicamentos no mercado, o acumulado em cinco anos foi de R\$ 427.589.628 (Quadro 8).

**Quadro 8.** Análise de impacto orçamentário com PMVG 18%, em reais (R\$)

Parâmetro	2023	2024	2025	2026	2027	Total acumulado em 5 anos
<b>Cenário 1: Inotersena</b>	29.297.976	59.131.075	89.900.638	120.937.764	152.510.012	451.777.464
<b>Cenário 2: Patisirana</b>	26.160.791	52.799.405	80.274.209	107.987.924	136.179.462	403.401.791
<b>Cenário 3: Patisirana 5% Inotersena 5%</b>	27.729.384	55.965.240	85.087.424	114.462.844	144.344.737	427.589.628

NOTA: 1) O peso médio dos pacientes em tratamento para ATTRh considerado foi de 64,61 kg, sendo necessários dois frascos do patisirana por administração. 2) Considerando preço do inotersena apresentado na nova proposta comercial ao MS em 06 de fevereiro de 2023, porém, sem a doação de 10% sobre o valor total vendido no ano anterior.

## 10.2 IO para valores com aquisição direta (sem imposto)

No Cenário 1 com a incorporação do inotersena 10% ao ano, o IO acumulado em cinco anos foi de R\$ 321.897.058. No Cenário 2, com a incorporação do patisirana, o IO acumulado foi de R\$ 287.428.722. O terceiro Cenário, com incorporação dos dois medicamentos, apresentou o IO acumulado em cinco anos de R\$ 304.662.890 (Quadro 9).

**Quadro 9.** Análise de impacto orçamentário com importação direta, em reais (R\$)

Parâmetro	2023	2024	2025	2026	2027	Total acumulado em 5 anos
<b>Cenário 1: Inotersena</b>	20.875.172	42.131.626	64.055.322	86.169.660	108.665.279	321.897.058
<b>Cenário 2: Patisirana</b>	18.639.885	37.620.224	57.196.358	76.942.720	97.029.536	287.428.722
<b>Cenário 3: Patisirana 5% Inotersena 5%</b>	<b>19.757.528</b>	<b>39.875.925</b>	<b>60.625.840</b>	<b>81.556.190</b>	<b>102.847.407</b>	<b>304.662.890</b>

NOTA: 1) O peso médio dos pacientes em tratamento para ATTRh considerado foi de 64,61 kg, sendo necessários dois frascos do patisirana por administração. 2) Considerando preço do inotersena apresentado na nova proposta comercial ao MS em 09 de março de 2023,

## 11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada uma busca nos sites das principais agências internacionais de ATS, e uma síntese das recomendações emitidas se encontram no Quadro 10. De maneira geral, as recomendações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e o *Scottish Medicines Consortium*

(SMC) foram positivas para ambos os medicamentos, com pequenas diferenças nas justificativas, critérios de reembolso/inclusão, ou indicação de uso.

Dentre as agências que avaliaram os medicamentos, apenas o CADTH realizou uma análise de custo-efetividade comparativa entre o patisirana e o inotersena, na qual concluiu que o inotersena foi extensivamente dominado pelo patisirana<sup>16</sup>. Vale destacar que, em sua recomendação de reembolso do inotersena, o CADTH ressaltou que o medicamento não deve ser utilizado em combinação com outros medicamentos interferentes do RNA ou estabilizadores de transretina para tratar ATTRh. Além disso, a agência canadense destacou que, para que os medicamentos se tornassem alternativas custo-efetivas quando comparadas aos cuidados básicos, considerando o limiar de custo efetividade de US\$ 50.000, seria necessária uma redução de 98% e 88% no preço do patisirana e inotersena, respectivamente.

**Quadro 10.** Recomendações das agências de ATS

Recomendação	Patisirana	Inotersena
<i>National Institute for Health and Care Excellence - NICE</i>	Levando em consideração as evidências de benefícios à saúde e potencial para reverter a condição, além da raridade e severidade da condição, o NICE recomendou o uso do patisirana como opção para o tratamento da ATTRh com polineuropatia estágio 1 e 2.	Em 2019 a agência aprovou o uso do medicamento para o tratamento da PAF-TTR nos estágios 1 e 2, mediante acordo comercial. Apesar disso, considerou-se que as evidências apresentadas eram insuficientes sobre os benefícios para a saúde a longo prazo.
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH</i>	Recomendação de reembolso condicionada à redução de preço, confirmação genética de ATTRh, caracterização dos pacientes como sintomáticos, estágios 1 ou 2, sem sintomas de cardiomiopatia grave e que não submetidos a transplante de fígado. A agência recomendou o acompanhamento dos pacientes para avaliação da resposta nove meses após o início do tratamento e subsequentemente a cada seis meses.	O reembolso foi recomendado para pacientes sintomáticos com neuropatia em estágio inicial definida como a polineuropatia incapacitante nos estágios I a < IIIB, ou polineuropatia amiloidótica familiar estágio I ou II, condicionado ao diagnóstico genético, ausência de sintomas graves de insuficiência cardíaca e não ter feito transplante de fígado anteriormente.
<i>Scottish Medicines Consortium - SMC</i>	Recomendação positiva para uso do patisirana no tratamento de pacientes adultos com ATTRh estágios 1 e 2, considerando a classificação de medicamento ultra órfão e evidências apresentadas quanto a melhora substancial na qualidade de vida.	A recomendação de incorporação do inotersena foi considerada como “avanço terapêutico” que retardou a progressão da polineuropatia <sup>16</sup> .

## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ATTRh é uma doença genética rara autossômica dominante, multissistêmica, progressiva e potencialmente fatal. Atualmente, o único medicamento disponível no SUS para tratar ATTRh é o tafamidis meglumina, indicado para pacientes adultos sintomáticos em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada a TTR<sup>4</sup>.

A análise comparativa da eficácia, realizada a partir do resultado de ambos ECRs pivotais, demonstrou que o patisirana é superior ao inotersena para os principais desfechos – polineuropatia pelo escore mNIS+7, qualidade de vida

pelo Norfolk QOL-DN, estado nutricional pelo IMC, e escore PND<sup>9</sup>. Ambos os medicamentos apresentam bons resultados de segurança e necessidade de suplementação contínua de vitamina A<sup>7,8</sup>. As principais agências de avaliação de tecnologias internacionais recomendaram a incorporação/reembolso do patisirana e do inotersena como opção para o tratamento da ATTRh com polineuropatia nos estágios 1 e 2, considerando as evidências satisfatórias de benefícios e melhora na qualidade de vida. O inotersena apresenta maior comodidade por permitir o uso domiciliar, sem necessidade de atendimento ambulatorial para infusão, como é o caso do patisirana.

Apesar das diferenças entre as metodologias de avaliação econômica realizadas pelos demandantes, a comparação do resultado da razão de custo-efetividade incremental por ano de vida ganho ajustado pela qualidade (RCEI = R\$/AVAQ) também favoreceu o patisirana. Esse resultado é corroborado pela avaliação econômica comparativa do CADTH<sup>16,17</sup>, onde o inotersena foi extensivamente dominado pelo patisirana, e nas avaliações do instituto ICER<sup>11,12</sup>.

Na análise de IO, o inotersena apresentou valor acumulado em cinco anos de R\$ 451.777.464, enquanto o medicamento patisirana demonstrou um IO acumulado de R\$ 403.401.791. No terceiro cenário, com a incorporação de ambos os medicamentos no mercado, o acumulado em cinco anos foi de R\$ 427.589.628. Para importação direta o inotersena apresentou valor acumulado em cinco anos de R\$ 321.897.058 e o patisirana de R\$ 287.428.722. No terceiro cenário o valor acumulado em cinco anos foi de R\$ 304.662.890.

Nestas análises foram considerados o mesmo número de pacientes elegíveis, mesmo *market share*, e somente o custo de aquisição direta dos medicamentos. Com relação à análise de impacto orçamentário, é importante destacar que há grande incerteza quanto ao número de pacientes com ATTRh diagnosticados e elegíveis e, principalmente, quanto à porcentagem de pacientes em estágio I que falham ao tafamidis.

O demandante do patisirana propôs um Acordo de Risco Compartilhado, no qual se compromete com o reembolso do custo do tratamento dos últimos 12 meses de pacientes que regredirem no estado de saúde (evolução do estágio 1 para 2, ou estágio 2 para 3). Para que este acordo seja efetivado, a empresa sugere a condução de um estudo de mundo real financiado e gerenciado integralmente pela empresa. Todavia, dada a subjetividade do desfecho de eficácia proposto (mudança de estágio) que é avaliado clinicamente, sugere-se que a condução do estudo seja realizada sob coordenação do Ministério da Saúde, ou dos seus centros colaboradores da Rede Brasileira de Avaliação Tecnologia e Saúde (REBRATS), contando com o financiamento das empresas interessadas. Ainda, subentende-se que o reembolso ao qual o demandante se refere, esteja restrito aos custos de aquisição do medicamento, entretanto, é importante que esta definição esteja clara no contrato a ser firmado entre as partes, dando preferência para a retenção dos valores pagos pelo SUS, ao invés de reembolso pelo demandante. Desta forma ocorre glosa de parte do valor a ser pago, liberado após avaliação do desempenho acordado.

A respeito da proposta do demandante e, considerando experiências internacionais em Acordo de Compartilhamento de Risco, recomenda-se que o mecanismo de reembolso seja substituído pela estratégia de pagamento parcelado, uma vez que o reembolso pode trazer morosidade e dificuldades administrativas ao processo. Outro aspecto que deve ser revisado são os critérios de desempenho da tecnologia, que devem estar alinhados às medidas de benefício clínico esperado, de acordo com os ensaios clínicos, como, por exemplo, melhoria na qualidade de vida pelo instrumento Norfolk QOL-DN, ou melhora da polineuropatia pela escala mNIS+7.

O demandante do inotersena apresentou no dia 09 de março de 2023, uma nova proposta comercial onde foi proposto o desconto de 37% sob PMVG 18% e sem imposto. Além da oferta comercial, o demandante ofereceu a inclusão dos pacientes em uso do medicamento no programa de acompanhamento e suporte do paciente, sem ônus ao sistema de saúde. Não estão claros os critérios para que este acordo se firme, uma vez que, no relatório são citados em momentos distintos que o paciente será acompanhado *“enquanto o paciente estiver tratando com inotersena”* e, em outro ponto, *“enquanto o medicamento permanecer incorporado no SUS”*. Semelhantemente, destaca-se a importância de enfatizar quais exames, medicamentos e/ou procedimentos seriam contemplados neste programa de acompanhamento. Todavia, é esperado que o acompanhamento e o monitoramento das tecnologias incorporadas ocorram mediante acordo prévio entre o MS e a empresa demandante, considerando as implicações éticas e legislações vigentes de proteção de dados pessoais (LGPD).

Por fim, em caso de recomendação positiva de incorporação, ressalta-se a importância de definir os critérios de falha terapêutica ou resposta inadequada ao tafamidis, no caso dos pacientes em estágio 1, já que estes parâmetros não foram descritos ou mencionados durante a avaliação de incorporação e não estão explicitados no PCDT vigente.

## REFERÊNCIAS

1. Adams D. Hereditary and acquired amyloid neuropathies. *J Neurol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jan 12];248(8):647–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11569892/>
2. Pinto MV, Antunes Barreira A, Souza Bulle A, Gomes De Freitas MR, Cavalcante M, Jr F, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy Consenso Brasileiro para o diagnóstico, manejo e tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar associada à Transtirretina. [cited 2023 Jan 12]; Available from: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20180094>
3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jan 12];23(4):209–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884064/>
4. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. [Internet]. PORTARIA CONJUNTA N° 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018 2018. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt\\_polineuropatia\\_amiloidotica\\_familiar\\_2018.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_polineuropatia_amiloidotica_familiar_2018.pdf)
5. Benson MD, Dasgupta NR, Monia BP. Inotersen (transthyretin-specific antisense oligonucleotide) for treatment of transthyretin amyloidosis. <https://doi.org/10.2217/nmt-2018-0037> [Internet]. 2018 Dec 18 [cited 2023 Jan 13];9(1):25–30. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmt-2018-0037>
6. Kristen A V., Ajroud-Driss S, Conceição I, Gorevic P, Kyriakides T, Obici L. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Jan 13];9(1):5–23. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmt-2018-0033>
7. PTC Farmacêutica do Brasil Ltda. Tegsedi® (inotersena nonadecassódica) Bula de medicamento. 2020.
8. Alnylam Pharmaceuticals. ONPATTRO® (patisiran) Bula do medicamento. 2020.
9. Gorevic P, Franklin J, Chen J, Sajeev G, Wang JCH, Lin H. Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Jan 2;22(1):121–9.
10. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. Development of measures of

polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci* [Internet]. 2019 Oct;405:116424. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X19303569>

11. Institute for Clinical and Economic Review. Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Effectiveness and Value Final Evidence Report. 2018 [cited 2023 Jan 14]; Available from: <https://icer-review.org/programs/midwest-cepac/>.
12. Institute for Clinical and Economic Review. A LOOK AT INOTERSEN AND PATISIRAN FOR HATTR. 2018;
13. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2016 Feb;29(Supplement 1):S3–13. Available from: <https://journals.lww.com/00019052-201602001-00002>
14. Sequeira VCC, Penetra MA, Duarte L, Azevedo FR de, Sayegh RSR, Pedrosa RC, et al. Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: baseline anthropometric, demographic and disease characteristics of patients from a reference center. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2022 Mar;80(3):262–9. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2022000300262&tIngl=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2022000300262&tIngl=en)
15. Monteiro C, Mesgazadeh JS, Anselmo J, Fernandes J, Novais M, Rodrigues C, et al. Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. *JCI Insight* [Internet]. 2019 Jun 20;4(12). Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/126526>
16. Iannazzo S. A comparative analysis of international health technology assessments for novel gene silencing therapies: patisiran and inotersen. *Glob Reg Heal Technol Assess* [Internet]. 2021 Mar 12;8:14–21. Available from: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/grhta/article/view/2193>
17. Canadian Drug Expert, Committee Recommendation/CADTH. INOTERSEN (TEGSEDI — AKCEA THERAPEUTICS, INC.). Drug Reimburse Recomm Version 10. 2019;

## APÊNDICE

### Estratégia de busca

Base	Estratégia	Resultados	Data
PubMed	(("patisiran"[Supplementary Concept] OR "patisiran"[TIAB] OR "Onpattro"[TIAB] OR ("ALN"[TIAB] AND "TTR02"[TIAB]))) AND (inotersen [Supplementary Concept] OR inotersen OR "inotersen sodium" OR tegsedi OR "gsk 2998728" OR "gsk2998728" OR "ionis ttr rx" OR "ionis ttrrx" OR "ionis-ttr rx" OR "ionis-ttrrx" OR "isis 420915" OR "isis ttr rx" OR "isis ttrrx" OR "isis-ttr rx" OR "isis-ttrrx" OR "isis420915" OR "isisgsk1rx")	73	05/01/2023
Embase	('patisiran':ti,ab,kw OR 'onpattro':ti,ab,kw OR 'aln-ttr02':ti,ab,kw) AND ('inotersen'/exp OR 'inotersen' OR 'inotersen sodium' OR 'tegsedi' OR 'gsk 2998728' OR 'gsk2998728' OR 'ionis ttr rx' OR 'ionis ttrrx' OR 'ionis-ttr rx' OR 'ionis-ttrrx' OR 'isis 420915' OR 'isis gsk1rx' OR 'isis ttr rx' OR 'isis ttrrx' OR 'isis-ttr rx' OR 'isis-ttrrx' OR 'isis420915' OR 'isisgsk1rx') AND [embase]/lim	106	05/01/2023
Cochrane	#1('onpattro'):ti,ab,kw (Word variations have been searched)2 #2('ALN AND TTR02'):ti,ab,kw (Word variations have been searched)8 #3('patisiran'):ti,ab,kw (Word variations have been searched)95 #4#1 OR #2 OR #398 #5inotersen81 #6'inotersen sodium'0 #7tegsedi5 #8'gsk 2998728'0 #9'gsk2998728'0 #10'ionis ttr rx'0 #11'ionis ttrrx'2 #12'ionis-ttrrx'2 #13'isis gsk1rx'0 #14'isis ttr rx'0 #15'isis-ttrrx'6 #16'isis420915'0 #17'isisgsk1rx'0 #18#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #1789 #19#4 AND #188	8	05/01/2023
LILACS	((patisiran)) OR ((onpattro)) OR ((aln AND ttr02)) AND ( db:( "LILACS" )) AND (inotersen OR inotersena OR tegsedi) AND ( db:( "LILACS" ))	1	05/01/2023
Total		593	05/01/2023

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

## Estudos excluídos na fase de elegibilidade

Autor	Ano	Título da publicação	Justificativa de exclusão
Luigetti et al.	2022	<i>Real-life experience with inotersen in hereditary transthyretin amyloidosis with late-onset phenotype: Data from an early-access program in Italy.</i>	Não há comparação entre patisirana e inotersena
Kessler et al.	2021	<i>Treatment satisfaction for gene silencing pharmacotherapies for the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy</i>	Desfecho
Iannazzo	2021	<i>A comparative analysis of international health technology assessments for novel gene silencing therapies: Patisiran and inotersen</i>	Tipo de publicação

## REFERÊNCIAS

1. Sequeira VCC, Penetra MA, Duarte L, de Azevedo FR, Sayegh RSR, Pedrosa RC, et al. Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: baseline anthropometric, demographic and disease characteristics of patients from a reference center. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 21];80(3):262–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755769/>
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Mar 21];23(4):209–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884064/>
3. Ando Y, Ueda M. Novel methods for detecting amyloidogenic proteins in transthyretin related amyloidosis. *Front Biosci* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2023 Mar 21];13(14):5548–55558. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18508604/>
4. Palacios SA, Bittencourt PL, Cancado ELR, Farias AQ, Massarollo PCB, Mies S, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy type 1 in Brazil is associated with the transthyretin Val30Met variant. <http://dx.doi.org/103109/13506129909007342> [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 21];6(4):289–91. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13506129909007342>
5. Adams D. Hereditary and acquired amyloid neuropathies. *J Neurol*. 2001;248(8):647–57.
6. Wisniowski B, McLeod DSA, Adams R, Harvey Y, Brown I, McGuire L, et al. The epidemiology of amyloidosis in Queensland, Australia. *Br J Haematol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Mar 21];186(6):829–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31148162/>
7. Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. *Orphanet Rep Ser Rare Dis Collect*. 2022;1(1):1–94.
8. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29(Supplement 1):S3–13.
9. Bittencourt PL, Couto CA, Clemente C, Farias AQ, Palacios SA, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Eur J Neurol* [Internet]. 2005 Apr [cited 2023 Mar 21];12(4):289–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15804246/>
10. Coutinho P, Silva A, Lopes J, Resende PA, Silva A, Resende L, et al. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. 1980;

11. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology* [Internet]. 2015 Aug 25 [cited 2023 Mar 21];85(8):675–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208957/>
12. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2023 Mar 21];19(2):104–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jns5.12059>
13. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. PORTARIA CONJUNTA N° 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018 2018.
14. Napoli C, Lemieux C, Jorgensen R. Introduction of a Chimeric Chalcone Synthase Gene into Petunia Results in Reversible Co-Suppression of Homologous Genes in trans. *Plant Cell* [Internet]. 1990 Apr 1 [cited 2023 Mar 21];2(4):279. Available from: [/pmc/articles/PMC159885/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC159885/?report=abstract)
15. Romano N, Macino G. Quelling: transient inactivation of gene expression in *Neurospora crassa* by transformation with homologous sequences. *Mol Microbiol* [Internet]. 1992 [cited 2023 Mar 21];6(22):3343–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1484489/>
16. Guo S, Kemphues KJ. *par-1*, a gene required for establishing polarity in *C. elegans* embryos, encodes a putative Ser/Thr kinase that is asymmetrically distributed. *Cell* [Internet]. 1995 May 19 [cited 2023 Mar 21];81(4):611–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7758115/>
17. Press Releases | Alnylam Pharmaceuticals, Inc. [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://investors.alnylam.com/press-releases>
18. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen A V., et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2023 Mar 21];379(1):11–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972753/>
19. Setten RL, Rossi JJ, Han S ping. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Mar 21];18(6):421–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30846871/>
20. Schlegel MK, Foster DJ, Kel'In A V., Zlatev I, Bisbe A, Jayaraman M, et al. Chirality Dependent Potency Enhancement and Structural Impact of Glycol Nucleic Acid Modification on siRNA. *J Am Chem Soc* [Internet]. 2017 Jun 28 [cited 2023 Mar 21];139(25):8537–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28570818/>

21. Janas MM, Schlegel MK, Harbison CE, Yilmaz VO, Jiang Y, Parmar R, et al. Selection of GalNAc-conjugated siRNAs with limited off-target-driven rat hepatotoxicity. *Nat Commun* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Mar 21];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459660/>
22. Sano M, Sierant M, Miyagishi M, Nakanishi M, Takagi Y, Sutou S. Effect of asymmetric terminal structures of short RNA duplexes on the RNA interference activity and strand selection. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2008 [cited 2023 Mar 21];36(18):5812. Available from: [/pmc/articles/PMC2566866/](https://pmc/articles/PMC2566866/)
23. Zhang X, Goel V, Robbie GJ. Pharmacokinetics of Patisiran, the First Approved RNA Interference Therapy in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Mar 21];60(5):573–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777097/>
24. Alnylam Pharmaceuticals. ONPATTRO® (PATISIRANA). 2020;
25. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015;10(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0326-6>
26. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2019;20(4):473–81. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1554648>
27. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation* [Internet]. 2019 Jan 22 [cited 2023 Mar 21];139(4):431–43. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831>
28. Coelho T, Adams D, Conceição I, Waddington-Cruz M, Schmidt HH, Buades J, et al. A phase II, open-label, extension study of long-term patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):1–10.
29. González-Duarte A, Berk JL, Quan D, Mauermann ML, Schmidt HH, Polydefkis M, et al. Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *J Neurol* [Internet]. 2020;267(3):703–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09602-8>
30. Gorevic P, Franklin J, Chen J, Sajeev G, Wang JCH, Lin H. Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 21];22(1):121–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892660/>

31. Lin H, Merkel M, Hale C, Marantz JL. Experience of patisiran with transthyretin stabilizers in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Mar 21];10(5):289–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32519928/>
32. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HHJ, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2020;27(3):153–62. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1730790>
33. Yamashita T, Ueda M, Koike H, Sekijima Y, Yoshinaga T, Kodaira M, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: Sub-analysis in Japanese patients from the APOLLO study. *Neurol Clin Neurosci*. 2020;8(5):251–60.
34. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen A V., Schmidt HH, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2021;20(1):49–59.
35. Gentile L, Russo M, Luigetti M, Bisogni G, Paolantonio A Di, Romano A, et al. Patisiran in hATTR Amyloidosis: Six-Month Latency Period before Efficacy. 2021 [cited 2023 Mar 21]; Available from: <https://doi.org/10.3390/brainsci11040515>
36. Quan D, Obici L, Berk JL, Ando Y, Aldinc E, White MT, et al. Impact of baseline polyneuropathy severity on patisiran treatment outcomes in the APOLLO trial. *Amyloid* [Internet]. 2022;0(0):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2118043>
37. Rudolf H, Mügge A, Trampisch HJ, Scharnagl H, März W, Kara K. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *IJC Hear Vasc* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 21];29:100553. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100553>
38. Russo M, Vita G, Stancanelli C, Vita G, Mazzeo A, Messina S. Parenteral nutrition improves nutritional status, autonomic symptoms and QoL in patients with TTR-FAP. 2015 [cited 2023 Mar 21]; Available from: <http://www.ojrd.com/content/10/S1/P52>
39. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2ed ed. 2014 [cited 2023 Mar 21]. 132 p. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf)
40. Kristen A V., Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis – Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *PLoS One* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Mar 21];12(4). Available from: [/pmc/articles/PMC5383030/](https://pmc/articles/PMC5383030/)

41. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. <http://dx.doi.org/103109/1350612920151019610> [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 Mar 21];22(2):123–31. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13506129.2015.1019610>
42. Conitec aprova proposta de uso de limiares de custo-efetividade (LCE) nas decisões em saúde — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/conitec-aprova-proposta-de-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-lce-nas-decisoes-em-saude>
43. Monteiro C, Mesgazardeh JS, Anselmo J, Fernandes J, Novais M, Rodrigues C, et al. Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. *JCI insight* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 21];4(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31217346/>
44. Ungerer MN, Hund E, Purrucker JC, Huber L, Kimmich C, aus dem Siepen F, et al. Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 21];28(2):91–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33283548/>
45. Nascimento GF, Gargano LP, Dias CZ, Zuppo I de F, Teodoro JA AF de A. No Title. Vol. 29, CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES. 2000.
46. Overview | Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis | Guidance | NICE.
47. patisiran | CADTH [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.cadth.ca/patisiran>
48. patisiran (Onpattro) [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/patisiran-onpattro-fullsubmission-smc2157/>
49. Clarivate [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://access.cortellis.com/login?app=cortellis>
50. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
51. Página inicial — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
52. Medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
53. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://www.fda.gov/>



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**