

DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

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

Autores:

Renan Alexander Rosa, Diretor Comercial, Alnylam, rrosa@alnylam.com

Raphael Sayegh, Gerente Médico Sênior, Alnylam, rsayegh@alnylam.com

Paula Cavallieri, Diretora Regulatória, Alnylam, pcavallieri@alnylam.com

Norton Oliveira, Vice-Presidente Sênior, Alnylam, noliveira@alnylam.com

Revisão:

Carlos Pagnano, Diretor Financeiro, Alnylam, cpagnano@alnylam.com

Cristiane Ferreira, Diretora Jurídica, Alnylam, cferreira@alnylam.com

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

São Paulo
Agosto/2022

Rosa, Renan Alexander.

Patisirana (Onpattro®) no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis / Renan Alexander Rosa, Raphael Sayegh, Paula Cavallieri, Norton Oliveira – São Paulo: 2022.

145 folhas.

Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde – Specialty Pharma Goiás LTDA. Esse documento foi elaborado com consultoria técnica da IQVIA Solutions do Brasil LTDA.

1. Patisirana. 2. Amiloidose. 3. Polineuropatia. I. Rosa, Renan Alexander. II. Sayegh, Raphael. III. Specialty Pharma Goiás LTDA. IV. Patisirana (Onpattro®) no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis.

Sumário

1.	Resumo Executivo	15
2.	Ficha Técnica da Tecnologia	19
3.	Descrição clínica.....	21
3.1.	Características clínicas	21
3.2.	Diagnóstico e estadiamento	24
3.3.	Epidemiologia.....	26
3.4.	Tratamento	29
3.5.	Carga da doença e necessidades não atendidas	32
4.	Descrição da Tecnologia	36
4.1.	Indicações e contraindicações	36
4.2.	Mecanismo de ação, farmacocinética e interações medicamentosas	36
4.3.	Comparador	37
4.4.	Preço proposto para incorporação	37
5.	Evidências científicas.....	39
5.1.	Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade.....	39
5.2.	Busca de evidências e extração dos dados	40
5.3.	Resultado da seleção de estudos	41
5.4.	Evidências adicionais	72
5.5.	Avaliação da qualidade metodológica.....	81
5.6.	Discussão das evidências clínicas	83
6.	Avaliação Econômica: Análise de custo-utilidade.....	86
6.1.	Objetivo	86
6.2.	Métodos.....	86
6.3.	Resultados	101
7.	Análise de Impacto Orçamentário.....	108
7.1.	Objetivo	108
7.2.	Métodos.....	108

7.3. Resultados	114
8. Avaliações de agências internacionais de ATS	117
8.1. National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra e País de Gales) (124)	117
8.2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH (Canadá) (125)	117
8.3. Gemeinsame Bundesausschuss – G-BA (Alemanha) (76)	117
8.4. Haute Autorité de Santé – HAS (França) (126).....	117
8.5. Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia) (127).....	118
8.6. Tandvårds-och Läkemedelsförmånsverket – TLV (Suécia) (76).....	118
8.7. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – Infarmed (Portugal) (128)	118
8.8. Comparação entre as recomendações de agências internacionais de ATS para patisirana e inotersena.....	118
9. Considerações finais.....	120
10. Referências.....	123
11. Apêndices	130
Apêndice I: Estratégia de busca utilizada em cada base de dados.....	130
Apêndice II: Estudos excluídos na íntegra.....	131
Apêndice III: Análise da certeza geral da evidência – GRADE.....	134
Apêndice IV: Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática (AMSTAR 2) – Gutiérrez et al.	135
Apêndice V: Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática (AMSTAR 2) – Jennings et al.....	137
Apêndice VI: Custeio aplicado para o cálculo dos estados de saúde.....	139
Apêndice VII: Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade	146
Apêndice VIII: Custeio de transplante hepático utilizado na AIO.....	152

Lista de figuras

Figura 1. Fisiopatologia da amiloidose familiar relacionada à transtirretina.	21
Figura 2. Manifestações clínicas da amiloidose familiar relacionada à transtirretina	22
Figura 3. Depósito de amiloide no coração pode levar à cardiomiopatia.	23
Figura 4. Mutações relacionadas com a amiloidose ATTRh e suas apresentações.	23
Figura 5. Comparação entre os escores NIS	26
Figura 6. Distribuição geográfica e genética de mutação de casos registrados de amiloidose ATTRh no CEPARM de 1991 a 2017	28
Figura 7. Atuação das alternativas terapêuticas para tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia	31
Figura 8. Fluxograma PRISMA.....	43
Figura 9. Resposta à dose e duração dos níveis de TTR.	47
Figura 10. Redução dos níveis de TTR	49
Figura 11. Alteração média em relação à linha de base pelo escore mNIS+7 na população com intenção de tratar durante 24 meses	50
Figura 12. Alteração média de mínimos quadrado no escore mNIS+7 no estudo APOLLO	53
Figura 13. Alteração média de mínimos quadrado no escore mNIS+7 (análise de subgrupo) no estudo APOLLO	55
Figura 14. Alteração média na concentração plasmática de transtirretina encontrada no estudo APOLLO.....	56
Figura 15. Correlação entre a redução dos níveis de transtirretina e as alterações no mNIS+7 em relação à linha de base e o mês 18 no estudo APOLLO.....	56
Figura 16. Melhora no escore mNIS+7 do estudo APOLLO	57
Figura 17. Alteração média de mínimos quadrado no escore Norfolk QoL-DN no estudo APOLLO	59
Figura 18. Melhora no escore Norfolk QoL-DN no estudo APOLLO	59
Figura 19. Avaliação de Norfolk QoL-DN no estudo APOLLO de acordo com os domínios.	60

Figura 20. Alteração do escore Norfolk QoL-DN da linha de base até o mês 18 no estudo APOLLO de pacientes em tratamento com placebo.	61
Figura 21. Alteração EQ-5D-5L no estudo APOLLO na população com intenção de tratar.	61
Figura 22. Alteração EQ-VAS no estudo APOLLO na população com intenção de tratar.	62
Figura 23. Avaliação R-ODS no estudo APOLLO	62
Figura 24. Espessura média da parede do ventrículo esquerdo da subpopulação cardíaca do estudo APOLLO.....	64
Figura 25. Deformação longitudinal global subpopulação cardíaca do estudo APOLLO.....	64
Figura 26. Alteração mNIS+7 no APOLLO de acordo com uso prévio de estabilizador de tetrâmero entre baseline e mês 18.....	67
Figura 27. Alteração Norfolk QoL-DN no APOLLO de acordo com uso prévio de estabilizador de tetrâmero entre baseline e mês 18.....	67
Figura 28. Alteração desfecho mNIS+7 durante os estudos anteriores e APOLLO OLE global	69
Figura 29. Alteração média escore NIS-LL da comparação entre patisirana e tafamidis.	74
Figura 30. Alteração média na resposta NIS-LL da comparação entre patisirana e tafamidis.	74
Figura 31. Alteração média no Norfolk QoL-DN da comparação entre patisirana e tafamidis.	75
Figura 32. Alteração média no escore IMCm da comparação entre patisirana e tafamidis.	76
Figura 33. Diferença média entre patisirana e inotersena em relação à linha de base e o mês 15 no mNIS+7 _{Ionis} por meio da análise Bucher e MAIC	77
Figura 34. Diferença média entre patisirana e inotersena em relação à linha de base e o mês 15 no escore Norfolk QoL-DN por meio da análise Bucher e MAIC.....	78
Figura 35. Diferença média entre patisirana e inotersena em relação à linha de base e mês 15 no IMC por meio da análise Bucher e MAIC.....	78
Figura 36. Diferença média entre patisirana e inotersena em relação à linha de base e mês 15 no escore PND por meio da análise Bucher e MAIC	79

Figura 37. Avaliação do risco de viés dos desfechos do estudo APOLLO pelo RoB 2.081	
Figura 38. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico fase 2 pelo ROBINS-I.....	81
Figura 39. Esquema do modelo de Markov	89
Figura 40. Extrapolação da curva de duração de tratamento com patisirana extraída do estudo APOLLO.....	98
Figura 41. Diagrama de tornado da comparação patisirana versus BSC – modo de compra local	104
Figura 42. Diagrama de tornado da comparação patisirana versus BSC – modo de importação direta	104
Figura 43. Diagrama de tornado da comparação patisirana versus inotersena	105
Figura 44. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de patisirana versus BSC – modelo de compra local.....	106
Figura 45. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de patisirana versus BSC – modelo de importação direta	106
Figura 46. Resultados de 1000 simulações no PSA do ICER de patisirana versus inotersena.....	107
Figura 47. Diagrama de tornado do impacto orçamentário – modelo de importação direta	116
Figura 48. Diagrama de tornado do impacto orçamentário – modelo de compra local	116

Lista de tabelas

Tabela 1. Estadiamento clínico de amiloidose ATTRh.	24
Tabela 2. Estimativa de prevalência por país	27
Tabela 3. Diferença na média de idade, peso, IMC entre PND 0 e PND I-IV no diagnóstico	29
Tabela 4. Características farmacocinéticas de patisirana.	36
Tabela 5. Preço de Onpattro® (patisirana) praticados atualmente.	38
Tabela 6. Preços propostos para incorporação.....	38
Tabela 7. Acrônimo PICOS da RS.	39
Tabela 8. Resumo das publicações incluídas na revisão sistemática da literatura	44
Tabela 9. Características clínicas e demográficas dos pacientes na linha de base do estudo APOLLO ¹	52
Tabela 10. Desfechos secundários e exploratórios avaliados no estudo APOLLO.	57
Tabela 11. Características clínicas e demográficas da linha de base dos pacientes no APOLLO OLE	68
Tabela 12. Características clínicas e demográficas de pacientes nos ensaios APOLLO e Fx-005.....	72
Tabela 13. Resumo do estudo econômico de custo-utilidade	86
Tabela 14. Características basais da população do modelo na análise do caso-base ..	86
Tabela 15. Matriz de transição (do baseline ate mês 18), pacientes do grupo patisirana do estudo APOLLO.....	90
Tabela 16. Tabela de transição (do baseline até mês 18), pacientes do braço placebo, estudo APOLLO.....	91
Tabela 17. Proporção de pacientes com progressão, estabilidade, melhora do escore PND no braço placebo no estudo APOLLO	92
Tabela 18. Transição estimada para patisirana e inotersena aplicada ao modelo.....	92
Tabela 19. Incidência de eventos adversos do estudo APOLLO para placebo e patisirana e NEURO-TTR.....	93
Tabela 20. Estimativa de eventos adversos a cada ciclo considerados no modelo.....	93
Tabela 21. Estudos que apresentaram a associação entre mortalidade e NT-proBNP .	94

Tabela 22. Esquema de risco de mortalidade adotada pela simulação	94
Tabela 23. Parâmetros para a regressão dos valores de qualidade de vida.	95
Tabela 24. Valores mínimos e máximos de utilidade	96
Tabela 25. Teste de <i>fit</i> estatístico para as extrapolações realizadas para a curva de duração de tratamento com patisirana	97
Tabela 26. Tabela com os custos de pré-medicação para patisirana, por administração	98
Tabela 27. Análise de custos de utilização de recursos de saúde	99
Tabela 28. Custos unitários dos eventos adversos	99
Tabela 29. Custos de fim de vida	100
Tabela 30. Distribuição de pacientes na entrada do modelo em análise de cenário ...	101
Tabela 31. Razão de custo-efetividade incremental no caso base de patisirana <i>versus</i> BSC	101
Tabela 32. Custos desagregados no caso base	102
Tabela 33. Resultados da análise de cenário para a população ITT do estudo APOLLO	102
Tabela 34. Razão de custo-efetividade incremental na análise de cenário de patisirana <i>versus</i> inotersena	103
Tabela 35. Custos desagregados na comparação com inotersena	103
Tabela 36. Resultados de análise de sensibilidade probabilística para patisirana <i>versus</i> BSC – modelo de compra local	105
Tabela 37. Resultados de análise de sensibilidade probabilística para patisirana <i>versus</i> BSC – modelo de importação direta.....	105
Tabela 38. Resultados de análise de sensibilidade probabilística para patisirana <i>versus</i> inotersena.....	106
Tabela 39. Estimativa epidemiológica	110
Tabela 40. Pacientes em uso de tafamidis via DataSUS	111
Tabela 41. Estimativa de pacientes não responsivos ao tratamento com tafamidis via DataSUS e por estimativa epidemiológica	111

Tabela 42. Estimativa de pacientes com resposta inadequada ao tafamidis que serão elegíveis ao transplante hepático	112
Tabela 43. Estimativa de pacientes com amiloidose ATTRh e polineuropatia em estágio 2 ou com resposta inadequada ao tafamidis	112
Tabela 44. Distribuição de pacientes no cenário atual	113
Tabela 45. Estimativa de difusão da tecnologia cenário futuro (caso base)	113
Tabela 46. Estimativa de difusão lenta da tecnologia	113
Tabela 47. Estimativa de difusão rápida da tecnologia	113
Tabela 48. Custos associados ao transplante hepático	114
Tabela 49. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de patisirana para o caso base	114
Tabela 50. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de patisirana para o cenário de difusão rápida	115
Tabela 51. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de patisirana para o cenário de difusão lenta	115
Tabela 52. Comparação entre as recomendações de ATS de patisirana e inotersena	119

Lista de abreviaturas e siglas

ACU	Análise de custo-utilidade
AEMPS	<i>Agencia Española de medicamentos y productos sanitários</i>
AIC	Crítério de informação de Akaike
AIO	Análise de impacto orçamentário
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATTRh	Amiloidose hereditária relacionada a transtirretina
AVAQ	Ano de vida ajustado à qualidade
AVG	Ano de vida ganho
BIC	Crítério de informação Bayesiano
BPS	Banco de Preços em Saúde
BSC	Melhores cuidados de suporte
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CENTRAL	Registros de Ensaios Controlados da Cochrane
CEPARM	Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello
CID	Classificação internacional de doenças
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COMPASS-31	<i>Composite Autonomic Symptom Score questionnaire</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CRD	<i>Centre for Review and Dissemination</i>
DP	Desvio padrão
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EudraCT	Registro Especializado do Grupo de Doenças Neuromusculares da Cochrane
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GRADE	Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation
HAS	<i>Haute Autorité de santé</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços

ICTRP	Registro Internacional de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde
IMC	Índice de massa corpórea
IMCm	Índice de massa corpórea modificado
ITT	Intenção de tratar
ITTm	Intenção de tratar modificado
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MAIC	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
MMQ	Média de mínimos quadrados
mNIS+7	<i>modified Neuropathy Impairment Score +7</i>
mNIS+7 Ionis	<i>modified Neuropathy Impairment Score +7 Ionis</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIS	<i>Neuropathy Impairment Score</i>
NIS+7	<i>Neuropathy Impairment Score +7</i>
NIS-LL	<i>Neuropathy Impairment Score Lower Limb</i>
Norfolk QOL-DN	<i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i>
NT-proBNP	Peptídeo Natriurético N-Terminal Tipo-B
OLE	Extensão aberta
OLT	Transplante de fígado
PAF	Polineuropatia amiloidótica familiar
PCDT	Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PIS/COFINS	Programa de Integração Social/Contribuição para Financiamento da Seguridade Social
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PND	<i>Polineuropathy disability score</i>
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RNA _m	RNA mensageiro
RoB 2.0	Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials
ROBINS-I	Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions
R-ODS	<i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>
RR	<i>Risk ratio</i>
RS	Revisão sistemática
SE	Erro padrão
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

siRNA	RNA de interferência
SMC	<i>Scottish Medicine Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
THAOS	<i>Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey</i>
TLV	<i>Tandvårds-och Läkemedelförmånsverket</i>
TTR	Transtirretina
TUDCA	Ácido taurodeoxicólico
Val30Met	Substituição de valina para metionina na posição 30
VDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo

1. Resumo Executivo

Tecnologia: Onpattro® (patisirana).

Indicação solicitada: Pacientes adultos diagnosticados com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada ao tafamidis.

Introdução e necessidade não atendidas: A amiloidose ATTRh é uma doença genética rara de herança autossômica dominante, multissistêmica, progressiva e potencialmente fatal. A causa da doença está relacionada à presença de uma mutação no gene da transtirretina (TTR), que provoca uma desestabilização conformacional da proteína madura, que apresenta estrutura homotetramérica. Essa instabilidade conformacional culmina na formação de fibrilas amiloides, que se depositam em diferentes tecidos e órgãos, incluindo o sistema nervoso periférico, coração e trato gastrointestinal. O depósito dessas fibrilas causa danos a diferentes tecidos, podendo causar polineuropatia. O transplante de fígado foi considerado inicialmente como uma primeira opção de tratamento, visto que o órgão é o principal responsável pela produção da TTR circulante no plasma, mas essa abordagem de tratamento deve ser restrita aos estágios iniciais da doença (estágio 1). Além disso, o medicamento tafamidis, da classe de estabilizadores da proteína TTR, é atualmente o único tratamento farmacológico disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia; porém, sua utilização também é restrita somente para pacientes em estágio 1. Dessa forma, pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que não respondem adequadamente à terapia com tafamidis atualmente não dispõem de tratamento medicamentoso específico efetivo para reduzir as manifestações de polineuropatia e que ao mesmo tempo apresente bom perfil de segurança. Como consequência, estes pacientes têm piora progressiva na incapacidade gerada pela polineuropatia e deterioração significativa de sua qualidade de vida.

Onpattro® (patisirana) é uma terapia de RNA de interferência que inibe especificamente a síntese hepática da proteína TTR. Dessa forma, limita a geração de fibrilas amiloides para reduzir seu depósito nos tecidos, o que leva à principal causa das manifestações da doença. Com este mecanismo, patisirana é eficaz em interromper ou reverter a progressão da polineuropatia em pacientes com amiloidose ATTRh. Patisirana obteve sua aprovação regulatória pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 26/02/2020 e figura como um importante tratamento de pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia, já recomendado pelos principais guias de prática clínica e incorporado por diversos sistemas de saúde ao redor do mundo.

Revisão sistemática: “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 científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida para identificar as evidências disponíveis do uso de patisirana no tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada ao tafamidis. A revisão foi conduzida nas bases MEDLINE via Pubmed, EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Foram encontradas 526 publicações, das quais 11 foram incluídas: dois artigos referentes a um ensaio clínico de fase 2 e sua extensão aberta, sete referentes ao ensaio clínico randomizado APOLLO e sua extensão aberta, e duas revisões sistemáticas. A eficácia e segurança de patisirana como tratamento para pacientes com amiloidose ATTRh foi avaliada no estudo clínico randomizado de fase 3, denominado APOLLO. A patisirana demonstrou uma melhora estatística e clinicamente significativa na polineuropatia de pacientes com amiloidose ATTRh, nos domínios sensitivo-motor e autonômico. Após dezoito meses de tratamento, houve redução do *modified Neuropathy Impairment Score* +7 (mNIS+7) no grupo que fez tratamento com patisirana e aumento do escore no grupo placebo (diferença -34 pontos; $P < 0,001$), indicando maior benefício de patisirana em relação ao placebo, no tratamento da polineuropatia. Conforme avaliação pela escala Norfolk QOL-DN, 51% dos pacientes que receberam patisirana apresentaram melhora na qualidade de vida, comparados a apenas 10% dos pacientes do grupo controle. Além disso, foi possível observar uma melhora na capacidade de deambulação, estado nutricional e realização das atividades diárias. Em relação à incapacidade na deambulação gerada pela polineuropatia, mensurada pelo *polyneuropathy disability score* (escore PND), a patisirana preservou ou melhorou o escore de 73% dos pacientes tratados, enquanto no grupo placebo, a manutenção ocorreu em apenas 30% dos pacientes, não havendo nenhuma melhora.

Em relação à segurança, patisirana foi bem tolerada e segura, com maioria dos eventos de gravidade leve a moderada, onde as principais diferenças em relação ao placebo residiram na maior incidência de reações relacionadas à infusão e de edema periférico nos pacientes tratados com patisirana. O estudo de extensão do APOLLO comprovou a manutenção da eficácia e dos perfis de segurança com o tratamento com patisirana em longo prazo, sustentando a melhora apresentada durante os 18 meses de acompanhamento iniciais. Por fim, as análises realizadas com os subgrupos de pacientes com polineuropatia em estágio 2 ou previamente tratados com tafadimis demonstraram que todos os resultados de eficácia do APOLLO são consistentes para essas populações, que correspondem ao pedido de incorporação apresentado neste dossiê. Os desfechos

críticos e importantes para a amiloidose ATTRh com polineuropatia foram avaliados pelo estudo APOLLO e apresentaram baixo risco de viés. Além disso, dada a robustez deste ensaio clínico randomizado, a certeza da evidência foi avaliada como alta para todos os desfechos.

Avaliação econômica: Foi desenvolvida uma análise de custo-utilidade (ACU) comparando a patisirana a melhores cuidados de suporte (BSC) no tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou com resposta inadequada ao tafamidis, sob a perspectiva do SUS. Treze estados de saúde foram simulados em um modelo de Markov, considerando diferentes escores PND e o nível do biomarcador cardíaco Peptídeo Natriurético N-Terminal Tipo-B (NT-proBNP). Os parâmetros de eficácia foram extraídos do estudo APOLLO. Foram incluídos custos médicos diretos (medicamentos, monitoramento e cuidados com a doença, eventos adversos e custos de fim de vida). As utilidades foram extraídas do estudo APOLLO e ajustadas por tempo, tratamento e outros parâmetros relevantes para qualidade de vida através de uma análise de regressão. A patisirana apresentou maior efetividade (10,24 anos de vida ajustado à qualidade [AVAQs] incrementais e maior custo (R\$ 10,4 milhões) que BSC, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.017.540 por AVAQ ganho, considerando o modelo de importação direta. Em uma análise de cenário comparada à inotersena – medicamento atualmente em análise para a mesma indicação pela Conitec – a patisirana foi dominante, com maior efetividade (6,41 AVAQs incrementais) e menor custo (redução de R\$ 7,5 milhões).

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. Estimou-se que de 249 a 257 pacientes seriam elegíveis ao tratamento anualmente e, sob uma taxa de difusão base da tecnologia iniciando em 20% e com incremento de 10% ao ano, o impacto orçamentário estimado em cinco anos foi de aproximadamente R\$ 474 milhões, considerando o modelo de importação direta.

Recomendação de outras agências de ATS: Atualmente, a patisirana é recomendada pelas principais agências internacionais para o tratamento de pacientes com amiloidose ATTRh, dentre elas o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Reino Unido), *Scottish Medicine Consortium* (SMC, Escócia), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH, Canadá), *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA, Alemanha), *Tandvårds-och Läkemedelförmånsverket* (TLV, Suécia), *Haute Autorité de santé* (HAS, França), *Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios* (AEMPS, Espanha) e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

(Infarmed, Portugal). Estas agências avaliaram o benefício clínico da patisirana como considerável e significativo, mencionando inclusive seu potencial impacto em saúde pública.

Considerações finais: A amiloidose ATTRh é uma doença rara, progressiva e potencialmente fatal. No SUS, pacientes com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada ao tratamento com tafamidis não possuem opções terapêuticas que atuem na melhora ou estabilização da polineuropatia e ficam limitados apenas aos cuidados sintomáticos. Dessa forma, a incorporação da patisirana representa uma ampliação da linha de cuidado para pacientes com amiloidose ATTRh, com um medicamento cuja eficácia e segurança foi amplamente demonstrada por evidências de alta qualidade e pode promover não apenas a manutenção, mas a melhora da qualidade de vida destes pacientes, sem riscos significativos relacionados à segurança.

2. Ficha Técnica da Tecnologia

Tipo: Medicamento.

Tecnologia: patisirana.

Nome comercial: Onpattro® (patisirana).

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.

Detentor do registro: Specialty Pharma Goiás LTDA.

Fabricante: Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

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

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.

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.

Patente: 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."

Contraindicações: Pacientes com história de hipersensibilidade grave (por exemplo, reações de anafilaxia ou anafilactóides) à patisirana ou a qualquer um dos excipientes. Medicamento contraindicado para menores de 18 anos.

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 de patisirana na fertilidade humana e sobre a presença no leite humano e efeitos no lactente amamentado ou na produção de leite. Patisirana é considerada um medicamento categoria C de risco de 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.

Riscos associados: Eventos adversos muito comuns: reação relacionada à infusão e edema periférico.

Eventos adversos: Eventos adversos comuns: bronquite, sinusite, rinite, vertigem, dispneia, dispepsia, eritema, artralgia e espasmos musculares.

3. Descrição clínica

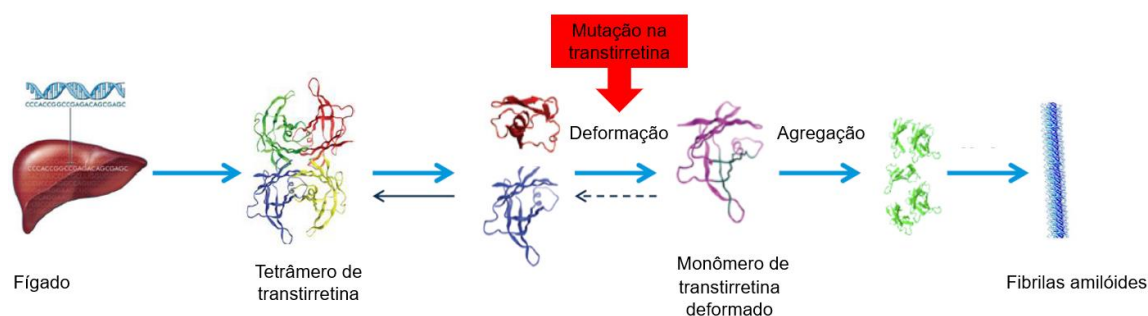
3.1. Características clínicas

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças caracterizadas pelo depósito de agregados proteicos (depósitos amiloides) insolúveis em tecidos (1,2). Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas que são classificadas de acordo com as proteínas que formam os complexos amiloides, como: AL (cadeia leve de imunoglobulinas), AA (proteína amiloide do soro A), A β_2 -M (β_2 -microglobulina) e TTR (transtirretina, podendo ser familiar ou selvagem) (3,4).

A amiloidose hereditária associada à transtirretina (amiloidose ATTRh) é uma doença multissistêmica rara com apresentação heterogênea que resulta em neuropatia sensitivo-motora e autonômica progressivamente debilitante e pode ter envolvimento cardíaco (5). A etiologia da amiloidose ATTRh está associada à proteína TTR. O fígado é responsável pela produção de grande parte da TTR circulante no plasma (cerca de 95%). Essa produção também pode ocorrer no plexo coroide no cérebro e no epitélio pigmentar da retina. A proteína TTR é responsável pelo transporte de tiroxina e retinol (vitamina A) no sangue e no líquido cérebro-espinhal (6,7).

Mutações no gene TTR promovem uma desestabilização da proteína tetramérica, o que leva inicialmente à dissociação das subunidades em dímeros. Em seguida, esse dímeros se transformam em monômeros mutantes e do tipo selvagem, que subsequentemente se agregam (Figura 1). Os monômeros TTR mal enovelados, podem se acumular na forma de fibrilas e placas amiloides insolúveis. O depósito dessas fibrilas pode ocorrer em vários tecidos e órgãos, incluindo sistema nervoso periférico, coração e trato gastrointestinal, e causar dano celular e disfunção funcional destes órgãos (8,9).

Figura 1. Fisiopatologia da amiloidose ATTRh.



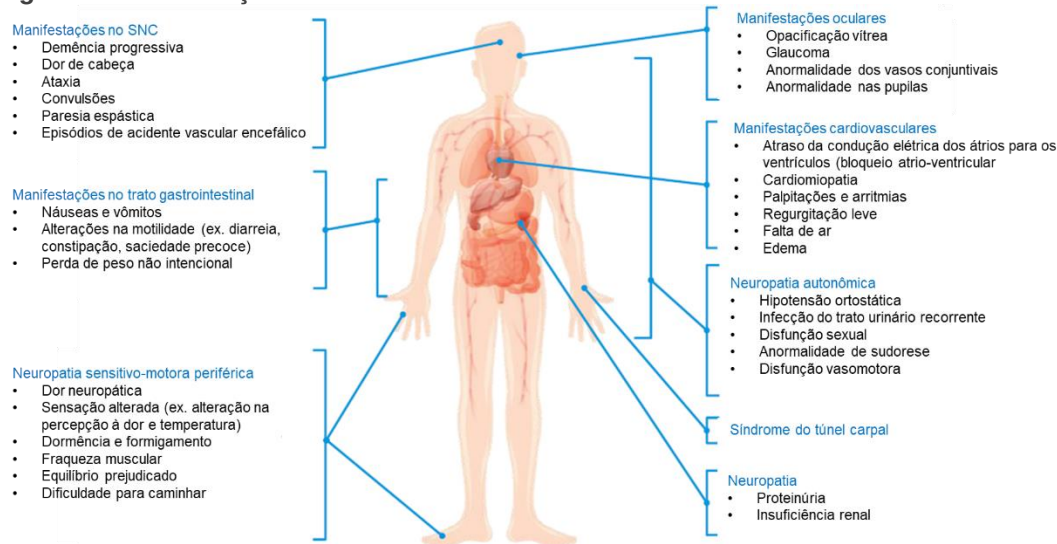
Adaptado de Hanna (2014) (10).

As características da amiloidose ATTRh são heterogêneas e podem variar de acordo com genótipo, região geográfica e idade do início dos sintomas (11). De acordo com início dos sinais e sintomas, os pacientes são classificados como apresentando doença

precoce (<50 anos) ou doença tardia (>50 anos) (12–18). Variantes relacionadas principalmente à cardiomiopatia são associadas com uma sobrevida global mais baixa (18–20).

A amiloidose ATTRh manifesta-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia e a cardiomiopatia (12). No entanto, é comum que manifestações neurológicas e cardíacas coexistam em um único paciente, conferindo o fenótipo misto da doença (12–18). Como as fibrilas amiloides podem se acumular em múltiplas regiões do organismo, as manifestações clínicas são multissistêmicas e variadas, podendo incluir neuropatia sensitivo-motora e autonômica, bem como cardiomiopatia (11,21). Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide (22). A Figura 2 apresenta as principais características clínicas da amiloidose ATTRh.

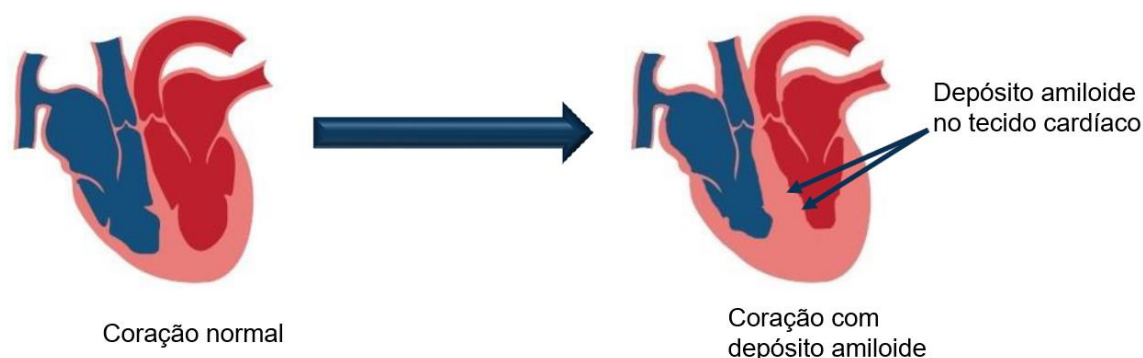
Figura 2. Manifestações clínicas da amiloidose familiar relacionada à transtirretina



Adaptado de Conceição et al. (2016) (11)

A progressão da doença promove fraqueza motora, redução da sensação à dor, fraqueza generalizada, incapacidade para realizar as atividades cotidianas, caquexia, perda da capacidade de deambulação e declínio da capacidade física (11,23). A disfunção no sistema nervoso periférico pode gerar parestesia dos membros inferiores e dor. As manifestações da disfunção autonômica incluem constipação alternada com quadros de diarreia, náuseas e vômitos, além de hipotensão ortostática e disfunção sexual (1,11). A infiltração de fibrilas amiloides na matriz extracelular cardíaca leva a um aumento progressivo da espessura da parede ventricular e aumento acentuado na rigidez do miocárdio, prejudicando a função diastólica. A função sistólica também é prejudicada, em razão do impacto na deformação longitudinal (Figura 3) (21,24–26).

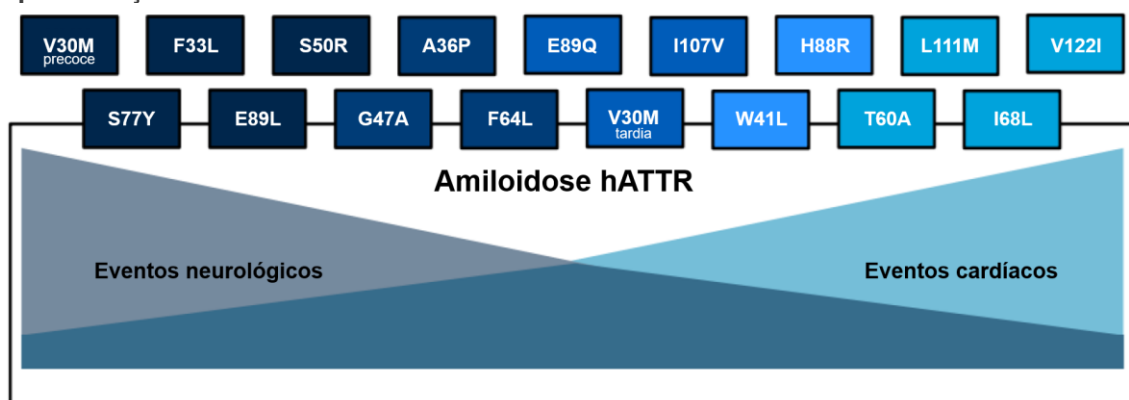
Figura 3. Depósito de amiloide no coração pode levar à cardiomiopatia.



Elaborado a partir de Dungu et al., (2012) (25), Mohty et al., (2013) (21) e Castaño et al., (2015) (24).

Já foram identificadas mais de 120 mutações patogênicas no gene *TTR*, que levam a diferentes idades de início de sintomas e variadas apresentações clínicas (Figura 4) (27). A substituição de valina para metionina na posição 30 (Val30Met) é a mutação mais comum em todo o mundo (8,28). Os pacientes acometidos pela doença com essa variante apresentam início de sintomas na média de 30 anos de idade, com predomínio de polineuropatia (29,30). Duas coortes com pacientes brasileiros demonstraram que a variante Val30Met foi a mais prevalente (91,6% - 100%) na população e tiveram como mediana de idade de início das manifestações clínicas entre 32 e 32,5 anos (31,32). Enquanto a mutação Val122Ile leva a um início mais tardio, em torno dos 50 anos, com cardiopatia predominante (33–35).

Figura 4. Mutações no gene *TTR* relacionadas com a amiloidose ATTRh e suas apresentações clínicas.



Adaptado de Semigran (2016) (36).

Foi observada uma relação entre o genótipo e fenótipo dos pacientes em algumas mutações; entretanto, grande parte dos pacientes com amiloidose ATTRh irão manifestar, em algum momento, sinais e sintomas de polineuropatia e cardiomiopatia durante o curso da doença (8,28). Além disso, a amiloidose ATTRh apresenta um padrão autossômico dominante de penetrância variável a depender de uma série de fatores, como a variante

em TTR, localização geográfica e sexo. Assim, basta o indivíduo apresentar somente um dos alelos mutados para ter a chance de desenvolver sintomas da doença (37).

3.2. Diagnóstico e estadiamento

O diagnóstico de amiloidose ATTRh é baseado na suspeita clínica sugestiva como histórico familiar de neuropatia, disfunção autonômica precoce, envolvimento cardíaco (hipertrofia cardíaca, arritmia, bloqueio atrioventricular ou cardiomiopatia), diarreia, constipação, entre outros (38). No momento do diagnóstico, muitos pacientes apresentam ao menos alguma anormalidade sensitivo-motora que podem afetar a sua capacidade de deambulação. Em função da natureza progressiva da doença, é primordial que o diagnóstico seja adequado e em tempo oportuno, visto que a amiloidose ATTRh requer um início de tratamento o mais cedo possível (8).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2018 (27) orienta que o diagnóstico da amiloidose ATTRh deve ser realizado por especialistas na área de neurologia ou cardiologia, a partir da constatação do depósito amiloide, teste genético comprovando a mutação em TTR e histórico familiar da doença. Pessoas sem histórico familiar, mas que apresentam sintomas compatíveis (sem outra causa demonstrada) e DNA com a presença de mutação patogênica no gene TTR também devem ser considerados (39–42).

O PCDT ainda recomenda que os indivíduos com suspeita devem ser avaliados com os escores neurológicos funcionais, por meio do *Polyneuropathy Disability Score* (PND) e avaliação sensitivo-motora pelo *Neuropathy Impairment Score* (NIS) (12,42). Também é possível realizar exames complementares como avaliação cardíaca, incluindo eletrocardiograma, ecocardiografia transtorácica, dosagem de troponina em casos selecionados, ressonância magnética de coração, cintilografia cardíaca com pirofosfato (ou outro marcador específico para a TTR) e monitoramento pelo sistema Holter (12).

Após a confirmação do diagnóstico deve-se determinar o estágio da neuropatia e extensão sistêmica da doença de forma a guiar o curso do tratamento (42). Originalmente, o estágio Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) foi desenvolvido para classificar a doença com base na capacidade de deambulação do paciente (43). O escore PND se baseia tanto no comprometimento sensitivo quanto no motor (através do impacto na deambulação do paciente) (44). Escores mais altos em ambos estadiamentos indicam maior gravidade da doença (Tabela 1).

Tabela 1. Estadiamento da neuropatia na amiloidose ATTRh.

Estágio PAF	Escore PND
Estágio 0 Sem sintomas	Estágio 0 Sem sintomas
Estágio 1	Estágio I

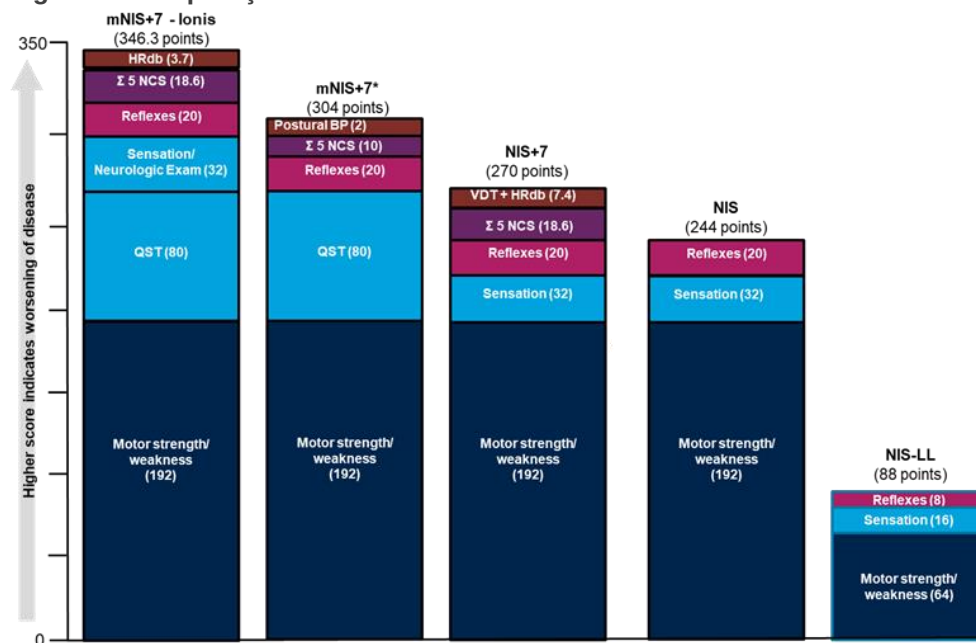
Deambulação sem comprometimento	Distúrbios sensitivos, mas capacidade de deambulação preservada
	Estágio II Capacidade de deambulação comprometida, mas sem necessidade de muletas ou bengalas
Estágio 2 Requer assistência para deambulação	Estágio IIIA Deambulação com ajuda de uma muleta ou bengala
	Estágio IIIB Deambulação com ajuda de duas muletas ou bengalas
Estágio 3 Cadeirante ou acamado	Estágio IV Paciente confinado à cadeira de rodas ou acamado

Adaptado de Coutinho et al. (1980) (43); Suhr et al. (1994) (44) e Ministério da Saúde (2018) (27)

O escore PND e estágio PAF podem ser utilizados na prática clínica para avaliar o estágio da doença nos pacientes com amiloidose ATTRh. Todavia, como essas ferramentas são menos sensíveis para avaliar a progressão da doença ao longo do tempo, foram desenvolvidas escalas mais robustas que apresentem uma ampla faixa dinâmica para essa avaliação. Um dessas escalas, o NIS, mostrou-se sensível a alterações ao longo do tempo, em termos da progressão de acometimentos motores e sensitivos da polineuropatia e se correlaciona com estágio PAF e escore PND (45,46).

Desde a criação do NIS, várias modificações foram desenvolvidas com intuito de rastrear de forma mais ampla a progressão da polineuropatia de pacientes com amiloidose ATTRh. O NIS original avalia a fraqueza muscular, sensação e reflexos. Essa escala apresenta uma pontuação máxima de 244 pontos e cada alteração de dois pontos representa uma diferença clinicamente importante (47). Para a criação da NIS+7, foram acrescentados cinco componentes de estudo de condução nervosa, assim como um limiar de detecção de vibração (47). Além disso, também foi desenvolvida a mNIS+7, que é uma pontuação multidimensional com pontuação máxima de 304 pontos. Ela inclui domínios para avaliar tanto a polineuropatia sensitivo-motora, quanto a autonômica (pressão arterial postural), na amiloidose ATTRh (46,48). Em todas as três escalas citadas, pontuações mais altas indicam maior comprometimento neurológico (46–49). A Figura 5 apresenta a comparação entre as diferentes variações de NIS.

Figura 5. Comparação entre os escores NIS



Adaptado de Adams et al. (2017) (46)

3.3. Epidemiologia

Mundialmente, estima-se que cerca de 50.000 pessoas sejam portadoras de amiloidose ATTRh (14). Ela é considerada como uma doença progressiva, fatal e com mediana de sobrevida de 4,7 anos após o diagnóstico (18).

Embora a amiloidose ATTRh seja considerada uma doença rara, o Brasil, juntamente com Portugal, Suécia e Japão, se destacam como região endêmica. Observou-se que no Brasil e em Portugal, a mutação Val30Met é a de maior incidência, o que pode estar relacionado à grande influência portuguesa que existe no país (32).

Dados semelhantes foram encontrados em um estudo de coorte conduzido pela Universidade de São Paulo (USP) entre abril de 1993 e julho de 2000. Ao total, foram avaliados 44 pacientes, sendo 27 mulheres (55%), todos com mutação Val30Met e que os primeiros sintomas se manifestaram antes dos 40 anos (com mediana de idade de 32 anos). Além disso, foi relatado que as mulheres apresentaram início de sintomas mais tardiamente em comparação com os homens, 33 anos e 27 anos, respectivamente. Ao final do estudo, constatou-se que a expressão fenotípica no Brasil é semelhante à relatada em Portugal, caracterizada pela alta penetrância da doença, início precoce dos sintomas (antes de 50 anos), acometendo principalmente indivíduos do sexo masculino, com histórico familiar de amiloidose ATTRh e com neuropatia periférica como principal manifestação (31).

Uma revisão sistemática foi realizada para identificar estudos epidemiológicos indexados entre 2005 e 2015 (50). Dez estudos foram selecionados, dentre eles o reporte de 2015 proveniente do Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello

(CEPARM), um centro de referência nacional para tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia (51). A partir disso foi possível verificar uma estimativa de até mais de 5.000 pessoas com amiloidose ATTRh com polineuropatia no Brasil (50). O resumo dos resultados do estudo são apresentados na Tabela 2.

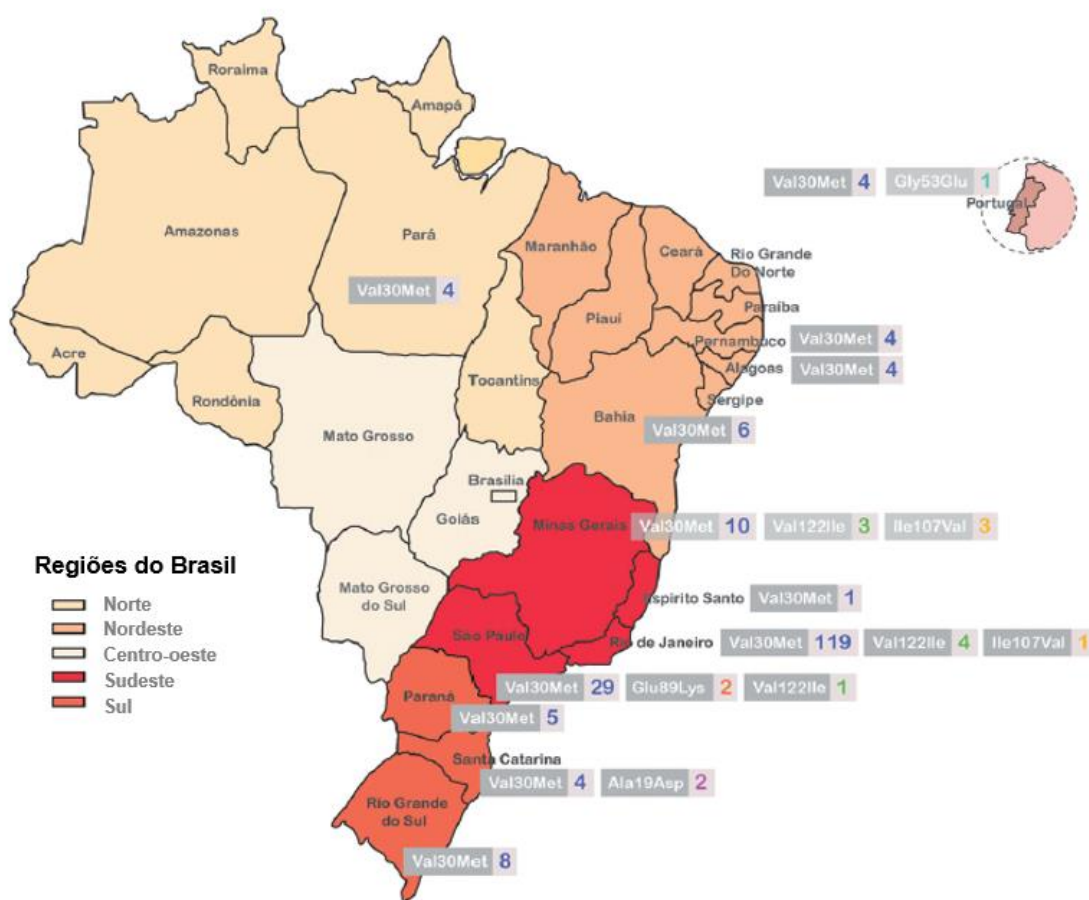
Tabela 2. Estimativa de prevalência por país

País	População total, (milhão habitantes)	Prevalência baixa	Prevalência média	Prevalência alta
Argentina	43,4	14	64	326
México	127	41	188	955
Brasil	207,8	623	623	5.078
Estados Unidos	321,4	104	476	2.488
Índia	1.311,1	423	1.943	9.858
China	1.347,7	435	1.997	10.134

Adaptado de Schmidt et al. (2018) (50).

Outro estudo de revisão retrospectiva analisou dados de prontuários de pacientes com amiloidose ATTRh no CEPARM entre 1991 e 2017 com objetivo de determinar a distribuição geográfica da doença no Brasil. Ao total, foram encontrados 237 casos (131 homens) de amiloidose ATTRh e a mutação Val30Met foi a mais prevalente em 219 casos (92,4%). Quanto às manifestações da doença em 138 casos sintomáticos, a polineuropatia sensitivo-motora foi observada em 119 casos (86%), neuropatia autonômica em 17 (12%) e cardiomiopatia em dois casos (1,4%). A doença com início precoce foi relatada em 99 dos 133 casos (74,4%) e 34 casos foram de início tardio (25%). A distribuição geográfica e genética da amiloidose ATTRh é ilustrada na Figura 6 (52).

Figura 6. Distribuição geográfica e genética de mutação de casos registrados de amiloidose ATTRh no CEPARM de 1991 a 2017



Adaptado de Waddington-Cruz, Pinto e Foguel (2019) (52)

Outro estudo utilizando dados de pacientes brasileiros registrados no *Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey* (THAOS) entre novembro de 2008 a janeiro de 2016 incluiu 160 participantes (52,5% homens), sendo a maioria (90,6%) com histórico familiar de amiloidose ATTRh sintomática. Foram encontrados depósitos amiloides em 80,8% das biópsias realizadas pelos participantes, e avaliação genética demonstrou que Val30Met foi a mutação mais predominante em 147 (91,9%) do total de indivíduos. A mediana de idade do início dos sintomas foi de 32,5 anos e o tempo mediano de diagnóstico desde o início dos sintomas para homens e mulheres foi de 2,6 anos e 5 anos, respectivamente. Mais de um terço (35,3%) dos pacientes tiveram um atraso de mais de um ano antes de receber o diagnóstico correto. O erro de diagnóstico mais comum, que ocorreu em cerca de 26% dos pacientes, foi de polineuropatia desmielinizantes inflamatória crônica (53).

Outro estudo de coorte conduzido com pacientes brasileiros retratou as características demográficas, antropométricas e da doença em pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia do centro de referência CEPARM. Foram incluídos 108 pacientes, sendo 58,33% do sexo masculino, e grande parte deles (83,33%) viviam na região Sudeste do país. A média de idade ao diagnóstico foi de 51,61 ($\pm 16,37$) anos e a variante mais

prevalente foi Val30Met, afetando 86,11% dos participantes. Além disso, analisaram-se as diferenças entre a idade média do início dos sintomas, peso e Índice de Massa Corporal (IMC) entre PND 0 e PND I-IV (Tabela 3). Os resultados demonstraram a idade mais avançada no momento do diagnóstico em pacientes com escore PND I-IV quando comparados com PND 0, indicando que o diagnóstico tardio expõe os pacientes a deterioração neurológica por um período mais longo. Além disso, o peso médio e o IMC médio mostraram diminuição significativa entre o PND 0 e PND I-IV, demonstrando a correlação com a deterioração neurológica, embora o IMC tenha sempre se mantido dentro da faixa de normalidade em todos os escore PND (7).

Tabela 3. Diferença na média de idade, peso, IMC entre PND 0 e PND I-IV no diagnóstico

País	PND 0 N = 16	PND I-IV N = 92	Valor-p
Idade, anos Média (DP)	44,27 ($\pm$ 15,81)	52,89 ($\pm$ 16,21)	<0,03
Peso, kg Média (DP)	72,38 ($\pm$ 14,74)	64,61 ($\pm$ 15,02)	<0,03
IMC, kg/m ² Média (DP)	25,61 ($\pm$ 4,27)	22,68 ($\pm$ 4,36)	<0,01

DP: Desvio Padrão; IMC: Índice de massa corporal
Adaptado de Sequeira et al. (2020) (7)

3.4. Tratamento

O tratamento da amiloidose ATTRh requer uma abordagem multidisciplinar envolvendo neurologistas, gastroenterologistas e cardiologistas (12). Historicamente, dado o número limitado de opções terapêuticas, muitos pacientes apresentavam significativa morbidade e mortalidade em decorrência da progressão da doença (12,46). Entretanto, o manejo de amiloidose ATTRh com polineuropatia tem se desenvolvido significativamente nos últimos anos, com disponibilidade de novas alternativas terapêuticas, dentre elas os silenciadores gênicos e estabilizadores da proteína TTR (54).

3.4.1. Diretrizes Clínicas

3.4.1.1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Polineuropatia Amiloidótica Familiar

O PCDT de 2018 (27) para Polineuropatia Amiloidótica Familiar descreve que o tratamento pode ser subdividido em tratamento medicamentoso e não medicamentoso.

O transplante de fígado é a única opção citada como tratamento não farmacológico e tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais, por meio da substituição do principal órgão produtor da TTR. Com o transplante do fígado, espera-se que não haja progressão da doença (40,55). O PCDT recomenda que o transplante deve ser realizado no estágio inicial (estágio 1) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento (39,56,57).

Como medida farmacológica, o PDCT recomenda o medicamento tafamidis meglumina para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com amiloidose ATTRh com polineuropatia sintomática em estágio inicial (estágio 1) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR (38).

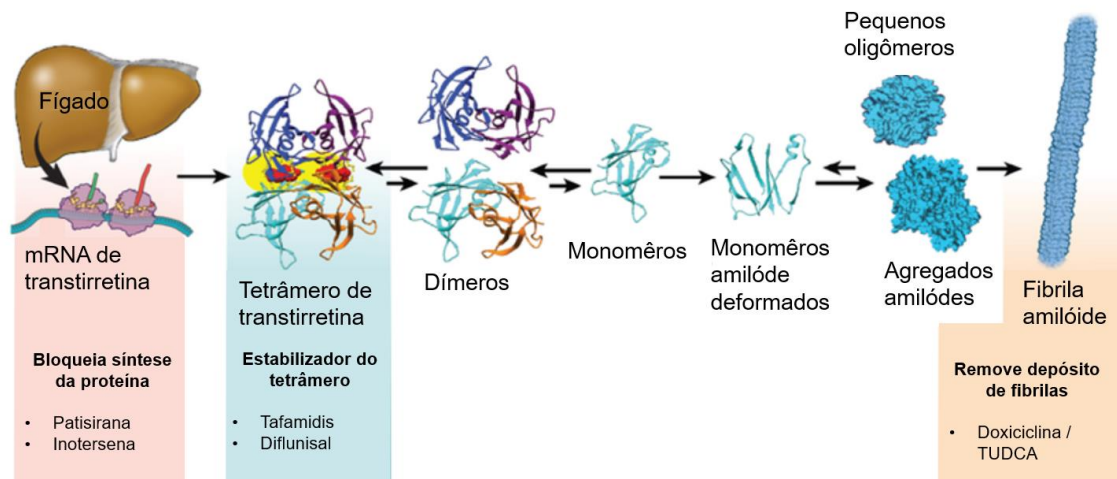
O PCDT foi elaborado a partir da recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em 2018, onde a comissão apresentou parecer favorável para disponibilização da tecnologia tafamidis meglumina dentro no SUS (38). O tafamidis meglumina apresentou um satisfatório perfil de segurança, além de ser eficaz na estabilização da TTR, redução da progressão da doença e melhora ou manutenção do status nutricional (58–61). Ademais, uso do medicamento também é recomendado para pacientes com mutações não Val30Met, por mostrar-se bem tolerado e eficaz na estabilização da TTR, com melhora do Índice de Massa Corporal modificado (IMCm) e qualidade de vida (62). Não há outros tratamentos farmacológicos recomendados para pacientes que apresentem resposta inadequada ao tafamidis meglumina e nem para pacientes com doença em estágios mais avançados.

Atualmente, o PCDT estabelece que pacientes não respondedores ao tafamidis devem ser orientados ao transplante hepático ou outra possibilidade terapêutica; entretanto, não estabelece os critérios clínicos de elegibilidade ao procedimento.

3.4.1.2. Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management (63)

Em 2021, foi publicado o *Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management* com objetivo de divulgar recomendações direcionadas ao diagnóstico, monitoramento e tratamento de amiloidose ATTRh no Canadá. Ao longo dos últimos anos, vários esforços vêm sendo feitos para desenvolvimento de tratamentos com atuação em diferentes etapas do processo fisiopatológico da doença como demonstra a Figura 7.

Figura 7. Atuação das estratégias terapêuticas para tratamento de amiloidose ATTRh



Adaptado de Ruberg et al. (2019) (64)

Historicamente, o transplante de fígado foi utilizado como principal opção de tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia; entretanto, a diretriz não recomenda mais o procedimento como primeira linha de tratamento. Entre as razões para tal decisão estão a limitada disponibilidade de órgãos, custos elevados, necessidade de tratamento com imunossupressores durante toda a vida, risco de morte durante a cirurgia e fato de que o transplante de órgão não prevenir completamente a deposição amiloide.

Dentre as opções farmacológicas, destaca-se a classe de estabilizadores da TTR, que atuam diretamente na estabilização do tetrâmero de TTR, diminuindo a formação de monômeros e subsequentemente fibrilas amiloides. Os dois agentes mais conhecidos são o tafamidis e o diflunisal, os quais se ligam ao sítio de ligação de tiroxina da proteína TTR. No entanto, o diflunisal não tem registro no Brasil.

Como recomendação de primeira linha de tratamento, a diretriz canadense recomenda o tratamento com silenciadores gênicos como patisirana e inotersena. Embora apresentem mecanismos de atuação diferentes, os dois agentes degradam o RNA mensageiro da TTR. A patisirana é administrada na via intravenosa e demonstra bom perfil de segurança, enquanto a inotersena é administrada por via subcutânea e requer um monitoramento cuidadoso dos níveis de plaquetas e função renal para controlar o risco de trombocitopenia e/ou glomerulonefrite.

A doxiciclina e o ácido taurodeoxicólico (TUDCA) se demonstraram capazes de reduzir o depósito TTR fibrilar e não fibrilar em modelos de camundongos, respectivamente. Entretanto, não foram conduzidos ensaios clínicos randomizados comparando Doxiciclina/TUDCA para tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia.

3.4.1.3. *First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (42)*

Em 2016, foi publicada uma revisão desenvolvida pela *European Network for TTR-FAP*. O trabalho apresenta estratégias de manejo e um consenso sobre o padrão ouro para o diagnóstico da amiloidose ATTRh com polineuropatia, bem como uma abordagem estruturada para o cuidado multidisciplinar contínuo para o paciente.

Inicialmente, a publicação recomenda como primeira linha as terapias alvo que atuam para evitar a produção adicional de depósitos amiloides. Em seguida, o tratamento sintomático de polineuropatia sensitivo-motora e autonômica pode ser necessária assim como para tratamento de danos cardíacos, renal e ocular. Por fim, o aconselhamento genético para pacientes e familiares é recomendado.

Nesse sentido, o consenso descreve que o tafamidis é indicado para o tratamento de amiloidose ATTRh em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio 1 para retardar o comprometimento neurológico periférico. Além disso, é citado o transplante de fígado e o diflunisal como opções de tratamento. O manejo sintomático pode ser realizado com analgésicos, medicamentos antidiarreicos, tratamento dos sintomas de hipotensão ortostática cardíaca, implante de marcapasso profilático para distúrbios graves da condução cardíaca.

Vale ressaltar que na época da elaboração desse documento, não havia outra estratégia farmacológica aprovada no mundo para o tratamento da doença além do tafamidis. Os estudos clínicos confirmatórios dos silenciadores gênicos, como a patisirana e inotersena, estavam em andamento.

3.4.1.4. *Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians (12)*

Em 2013, foi publicada essa diretriz com intuito de auxiliar médicos a compreenderem a amiloidose ATTRh e realizarem um manejo adequado da doença. Na época do estudo, as opções terapêuticas eram limitadas. Sendo assim, foi recomendado como tratamento padrão o transplante de fígado para pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia com doença leve ou moderada e com diagnóstico confirmado por teste genético e biópsia. Além disso, o tratamento sintomático também pode ser utilizado para fornecer controle de sintomas da doença.

3.5. **Carga da doença e necessidades não atendidas**

O diagnóstico nos estágios iniciais da amiloidose ATTRh com polineuropatia e encaminhamento ágil e adequado para os serviços de saúde especializados são essenciais para melhores resultados terapêuticos e prognósticos dos casos (27). Entretanto, esse cenário permanece desafiador, visto que requer avaliação clínica de especialistas,

métodos de diagnóstico adequados e abordagem multidisciplinar (12,54). No Brasil, o tempo médio estimado para o diagnóstico é de 5,9 anos (65) e estima-se que a jornada de um paciente até o diagnóstico leve em média 4 anos e que sejam consultados de três a quatro médicos nesse período (42,66). As principais causas para o longo tempo do diagnóstico estão relacionadas ausência de histórico familiar da doença e apresentações clínicas atípicas (fenótipos variados) (67).

Além disso, aproximadamente 25% dos pacientes sintomáticos são diagnosticados erroneamente e cerca de um terço possuem o diagnóstico correto atrasado em mais de um ano, sendo a polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica o diagnóstico errôneo mais comumente relatado (53). Um estudo realizado na Itália relatou que, em que 150 prontuários analisados e descobriu-se que 49 pacientes (32%) foram erroneamente diagnosticados, e a mesma doença citada anteriormente foi o erro mais frequentemente relatado (68). Outros diagnósticos diferenciais são neuropatia diabética, neuropatias autonômicas, hanseníase, neuropatias tóxicas, amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina e doença de Fabry (53).

Sabe-se que a quantidade de fibrilas amiloides acumulada nos tecidos correlaciona-se com a gravidade da doença (69,70). O diagnóstico tardio da doença não só expõe o paciente a uma maior deposição nos tecidos levando a uma progressão da doença, como também significa uma perda de oportunidade em relação aos novos tratamentos modificadores da amiloidose ATTRh com polineuropatia que estão atualmente disponíveis. Assim, quanto mais avançado o estágio da doença no início do tratamento, menor o benefício alcançado pelo paciente (71).

A perda de peso não intencional é a manifestação gastrointestinal mais comum na amiloidose ATTRh com polineuropatia e afeta 31,5% dos pacientes, sendo prevalente em todas as fases da doença. Seu mecanismo fisiopatológico multifatorial não é completamente elucidado, mas sabe-se há relação entre a saciedade precoce e o aumento do metabolismo e reposta inflamatória gerada pelo acúmulo de amiloide nos tecidos. Os sintomas gastrointestinais foram negativamente associados ao estado nutricional dos pacientes e à qualidade de vida (17).

Historicamente, o transplante de fígado foi considerado como primeira linha de escolha para o tratamento da amiloidose ATTRh, tendo em vista o fígado é o maior responsável (>95%) pela produção da proteína TTR com e sem mutação. Desse modo, a sua substituição seria vista como uma forma de reduzir a produção da proteína responsável pelos depósitos de fibrilas. Entretanto, foi demonstrado que o transplante não previne totalmente a deposição de fibrilas amiloides e está associado a outras várias limitações como uso de imunossupressores pelo resto da vida, alto custo e disponibilidade de órgãos. Além disso, existe um alto risco de mortalidade durante e após o procedimento,

sendo insuficiência cardíaca e infecções relacionadas pelo uso crônico de imunossupressores como principais causas de morte pós-transplante. Desse modo, algumas diretrizes não recomendam o transplante de fígado como opção de primeira linha e recomendam o tratamento com novas terapias modificadoras do curso da doença (63).

Em função da natureza progressiva e debilitante da amiloidose ATTRh, existe um impacto econômico e social considerável tanto para os pacientes como para os seus cuidadores. A carga da doença aumenta com sua progressão (72–74).

Pacientes com amiloidose ATTRh apresentam despesas de saúde substanciais e crescentes com a progressão da doença. O uso de recursos de saúde é expressivo mesmo em estágios menos avançados, com frequentes consultas com médico geral e especialista, consultas em unidades de emergências e hospitalizações. Uma pesquisa conduzida com 225 participantes do estudo APOLLO (NCT01960348) confirmou esse cenário (73). Eles relataram que um ano anterior ao ensaio clínico, apresentavam uma média de 7,6 consultas com médico geral ou 8,8 com especialista. Além disso, 28% relataram que foram hospitalizados no ano anterior ao estudo e 23% foram para as unidades de emergência. Ainda reportaram que a proporção de internação hospitalar mais que dobrou entre os estágios 1 e 2 (17% versus 39%, $p = 0,0004$) (73).

A progressão da doença também influencia na capacidade dos indivíduos com amiloidose ATTRh em executar atividades laborais. Na linha de base do estudo APOLLO, 69% dos 225 participantes reportaram que não conseguiam trabalhar e aqueles que trabalhavam, relataram que em média faltavam 39 dias no trabalho por ano. Outros 24% reportaram que recebiam assistência do governo em função da sua condição de saúde. Ademais, foi possível verificar que a incapacidade de executar atividades laborais aumentava com a progressão do estágio da doença, 47% dos indivíduos no estágio 1 relataram essa incapacidade, enquanto 87% estágio no 2 reportaram o mesmo cenário (72).

O impacto negativo da amiloidose ATTRh também é verificado na qualidade de vida de pacientes e cuidadores. Um estudo conduzido nos Estados Unidos e Espanha entre 2013 e 2014, avaliou respostas de questionário de 60 pacientes com amiloidose ATTRh e 32 cuidadores sobre comprometimento físico e mental, sintomas de ansiedade e depressão, qualidade de vida, impacto na produtividade e uso de recursos em saúde (75). Foi destacado que os pacientes apresentavam comprometimento em diversos domínios como na saúde física, qualidade de vida e redução de produtividade no trabalho. Além disso, 80% dos pacientes relataram que foram em consultas com especialistas nos três meses antes da pesquisa, e durante esse tempo reportaram visitas a unidades de emergências (21,7%), hospitalizações (15,0%) e necessidade de cuidados profissionais em casa (6,7%). Os cuidadores relataram uma carga substancial, incluindo problemas de

saúde mental, comprometimento das atividades laborais e grande dedicação de tempo as atividades de cuidado, em média 45,9 horas por semana (75).

Ainda, considerando a perspectiva do SUS, apenas os pacientes com PAF estágio 1 são atendidos pelo atual PCDT (27), no qual o tratamento indicado é o tafamidis meglumina, um medicamento que, pelo estudo de fase 3 para pacientes com polineuropatia, desacelerou a progressão da doença, mas não evitou totalmente que os pacientes em tratamento evoluíssem para os estágios mais graves com o passar do tempo (59). Os pacientes não respondedores ao tafamidis que ainda apresentem polineuropatia em estágio 1 podem ser considerados para transplante hepático; entretanto, aqueles que progrediram para estágio 2 e os que já foram diagnosticados inicialmente em estágio 2 não dispõem de opções terapêuticas que atuem no retardo da progressão da doença e ficam limitados apenas aos cuidados sintomáticos.

A patisirana tem aprovação pela ANVISA para o tratamento de pacientes adultos diagnosticados com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 1 ou 2. Sua aprovação também ocorreu em outros países, como nos Estados Unidos da América e nos países da União Europeia. Além disso, diversas agências de avaliação de tecnologia em saúde reconhecem os benefícios clínicos de patisirana no tratamento de pacientes com amiloidose ATTRh e recomendam a sua cobertura (76).

Neste cenário, considerando que atualmente os pacientes em estágio 1 podem ser tratados com tafamidis, mas que os pacientes em estágio 2 e os pacientes que apresentem resposta inadequada ao tafamidis não possuem nenhuma opção de tratamento medicamentoso disponível, esse dossiê reúne evidências para propor a incorporação de patisirana para o tratamento desta população com necessidade ainda não atendida no SUS.

Propõe-se a incorporação de patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Indicações e contraindicações

Conforme registro realizado junto à ANVISA, Onpattro® (patisirana) é indicado para o tratamento de adultos com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 1 ou 2. Este dossiê propõe a incorporação de patisirana para o tratamento de adultos com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis.

A dose recomendada do medicamento é de 0,3 mg/kg administrada por infusão intravenosa uma vez a cada três semanas. A dosagem é baseada no peso corporal real, para pacientes com peso ≥ 100 kg, a dose recomendada é de 30 mg (77).

Onpattro® (patisirana) é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade grave (por exemplo, reações de anafilaxia ou anafilactóides) à patisirana ou a qualquer um dos excipientes. E ele é contraindicado para menores de 18 anos (77).

4.2. Mecanismo de ação, farmacocinética e interações medicamentosas

O Onpattro® contém patisirana, um pequeno RNA de interferência (siRNA) de cadeia dupla complementar a uma sequência geneticamente conservada na região 3' não traduzida das formas mutantes e selvagem do RNA mensageiro (RNAm) da TTR. A patisirana é formulada como nanopartículas lipídicas para entregar o siRNA aos hepatócitos, a principal fonte de proteína TTR na circulação. Por meio de um processo natural chamado RNA de interferência (RNAi), a patisirana causa a degradação catalítica do RNAm da TTR nos hepatócitos, resultando em uma redução dos níveis de TTR sérica e uma consequente redução dos depósitos amiloides nos tecidos (78). Em estudos em animais, a redução do RNAm da TTR hepática mediada pela patisirana também resultou na redução da TTR sérica e dos depósitos de TTR nos tecidos (77).

Este medicamento foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de amiloidose ATTRh independente do estágio do paciente. A *European Medicine Agency* (EMA) aprovou patisirana para pacientes em estágio 1 e 2 (77).

As informações farmacocinéticas e de interação medicamentosa de patisirana estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4. Características farmacocinéticas de patisirana.

Parâmetro	Descrição
Distribuição	-Volume de distribuição de cerca de (Média $\pm$ DP) $0,26 \pm 0,20$ L/kg. - Ligação às proteínas plasmáticas de $\leq 2,1\%$.
Eliminação	- Menos de 1% de patisirana da dose é eliminada na urina como droga inalterada. - <i>Clearance</i> de cerca de $3,0 \pm 2,5$ ml/h/kg.

	- Meia-vida plasmática terminal de cerca de 3,2 ± 1,8 dias.
Metabolismo	-Metabolizado por nucleases em nucleotídeos de vários comprimentos
Interação medicamentosa	-Não são esperadas interações medicamentosas farmacocinéticas envolvendo o sistema CYP450

Adaptado da Bula da ANVISA (77).

4.3. Comparador

A seleção do comparador para o desenvolvimento deste dossiê de avaliação de tecnologia em saúde de patisirana seguiu as recomendações das diretrizes do Ministério da Saúde para a Elaboração de Parecer-Técnico Científico e as Diretrizes de Avaliações Econômicas (79,80). Segundo o PCDT para Polineuropatia Amiloidótica Familiar, o medicamento tafamidis meglumina é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com diagnóstico confirmado de amiloidose associada à transtirretina com polineuropatia sintomática em estágio inicial (estágio 1). Dessa forma, a população diagnosticada em estágio 2 ou pacientes que apresentam resposta inadequada ao tratamento com tafamidis não possuem tratamento medicamentoso específico.

Como o medicamento patisirana está sendo pleiteado para incorporação no SUS para tratamento de pacientes em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis, não há tratamento medicamentoso comparador. Assume-se que todos os pacientes nessas condições estejam atualmente recebendo apenas melhores cuidados de suporte (do inglês, *best supportive care* – BSC). Neste Parecer Técnico-Científico não foram realizadas restrições de comparadores para a inclusão de estudos de comparação direta ou indireta.

4.4. Preço proposto para incorporação

O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) de Onpattro® (patisirana) para o frasco com 10 mg de patisirana, 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.

Conforme as informações disponíveis no Banco de Preços em Saúde (BPS) e consultadas em julho de 2022, a média ponderada do preço praticado em compras públicas entre junho de 2021 e março de 2022 foi de R\$ 39.991,4408 por frasco com 10 mg de patisirana, sendo o preço mais baixo o realizado na compra mais recente, datada de 04 de março de 2022 – antes do último reajuste anual realizado pela CMED –, R\$ 38.788,670. Atualmente, todas as compras públicas de Onpattro® (patisirana) foram realizadas através da modalidade de importação direta, sem a incidência dos impostos do Programa de Integração Social/Contribuição para Financiamento da Seguridade Social (PIS/COFINS) e ICMS.

Tabela 5. Preço de Onpattro® (patisirana) praticados atualmente.

Medicamento	Apresentação	PMVG ICMS 18%	Menor preço praticado em compras públicas (sem PIS/COFINS e ICMS)
Onpattro® (patisirana)	Frasco com 10 mg de patisirana	R\$ 60.367,74	R\$ 38.788.670 (março/2022)

Notas: PMVG: preço máximo de venda ao governo; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços; PIS/COFINS: Programa de Integração Social/Contribuição para Financiamento da Seguridade Social.

Para este pedido de incorporação, a Alnylam apresenta dois preços propostos para Onpattro® (patisirana), dependentes da modalidade de compra a ser estabelecida.

Para compra local, considerando a incidência de PIS/COFINS e 18% de ICMS, o preço proposto para incorporação é de R\$ 39.420,13, o que representa 34,7% de desconto em relação ao PMVG 18%.

Para a modalidade de importação direta, o preço proposto é de R\$ 31.457,81, o qual representa redução de 34,7% em relação ao PMVG 0%.

Tabela 6. Preços propostos para incorporação.

Medicamento	Apresentação	Preço proposto para incorporação via compra local (com PIS/COFINS e 18% de ICMS)	Preço proposto para incorporação via importação direta (sem PIS/COFINS e ICMS)
Onpattro® (patisirana)	Frasco com 10 mg de patisirana	R\$ 39.420,13	R\$ 31.457,81

Notas: PMVG: preço máximo de venda ao governo; ICMS: Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços; PIS/COFINS: Programa de Integração Social/Contribuição para Financiamento da Seguridade Social.

5. Evidências científicas

5.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

Para a revisão sistemática (RS), a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS, apresentado na Tabela 7. Preliminarmente, foi realizada uma busca por estudos que avaliassem a patisirana em pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis. Não foram encontrados estudos que incluíssem exclusivamente este perfil de pacientes; portanto, as estratégias de busca e o processo de seleção levaram em consideração estudos com critérios de elegibilidade mais amplos, mas que necessariamente incluíssem também pacientes em estágio 2 ou com resposta inadequada ao tafamidis.

Tabela 7. Acrônimo PICOS da RS.

Acrônimo	Definição
P População	Pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis
I Intervenção	Patisirana
C Comparadores	Qualquer tratamento ativo ou placebo <u>Desfecho crítico:</u> mudança no escore mNIS+7.
O 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- <i>weakness</i> , 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.
S 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.

Pergunta de pesquisa: “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?”

Para realizar a RS, não houve restrições de idade ou outras características para a seleção de estudos, foram incluídas as publicações que satisfizerem a pergunta PICOS pormenorizada na Tabela 7. Estudos clínicos randomizados (ou não) e estudos observacionais foram considerados. Além disso, foram incluídas revisões sistemáticas (com ou sem metanálise) compostas pela população-alvo e estudos que utilizam de metodologias

de comparação indireta entre outros tratamentos. Estudos *in vitro* ou em modelo animal, opiniões de especialistas, resumos de congresso, pôsteres, estudos sem braços comparadores e revisões narrativas foram excluídos. Outros estudos importantes para o tema, mas que não satisfizerem a PICOS, foram avaliados caso a caso e, se relevantes, foram incluídos como “evidências adicionais” em seção própria.

Os desfechos de interesse são aqueles relacionados à eficácia, como melhora nos escores mNIS+7 e suas variações, melhora no escore PND e escalas de qualidade de vida. Adicionalmente, avaliou-se os desfechos de segurança/tolerabilidade, como eventos adversos relacionados ao tratamento, graves e que podem ter levado a descontinuação do tratamento, além da taxa de descontinuação nos estudos. Desfechos como melhora em parâmetros cardíacos também foram considerados.

5.2. Busca de evidências e extração dos dados

Para a condução dessa RS, foi elaborada uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente), utilizando descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre os descritores utilizados estão: “patisiran” e “onpattro” (Apêndice I). A estratégia de busca elaborada foi aplicada em quatro diferentes bases de dados: Pubmed, Embase, Cochrane Library e Lilacs (em 27/04/2022). Também foi realizada uma busca suplementar manual nas referências dos artigos incluídos inicialmente.

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. Após as buscas nas bases de dados, realizou-se a exclusão dos estudos em duplicatas. Na sequência, foi realizada a primeira triagem (fase 1), na qual, após leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados, excluiu-se aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Os estudos incluídos na fase 1 passaram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra dos artigos. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem tiveram os seus dados extraídos.

Na etapa de extração de dados, as seguintes informações foram coletadas em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários. Os processos de seleção dos estudos e de extração dos dados ocorreram em duplicata, com discordâncias resolvidas por terceiro revisor ou consenso.

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi conduzida utilizando os critérios de avaliação pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (81), enquanto a escala *Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (82) foi utilizada para os estudos não randomizados, ambos recomendados pela colaboração Cochrane; e a escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2) para revisões sistemáticas (83).

A avaliação da certeza da evidência foi feita seguindo recomendações *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (84,85). De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (79), a certeza de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é classificada como de alta certeza, é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

5.3. Resultado da seleção de estudos

Seguido das buscas nas bases de dados, identificou-se no total 525 registros, dos quais 192 foram deletados por estarem duplicados e 333 foram triados por título e resumo. Após o primeiro *screening*, 256 foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos na pergunta de pesquisa e 77 foram obtidos na íntegra para avaliação. No segundo *screening*, 65 publicações foram excluídas pelos motivos: resumo de congresso (n=48), população incorreta (n=9), tipo de publicação (n=5), tipo de estudo (n=2), desfecho incorreto (n=1) e medicamento incorreto (n=1) (Apêndice II) e 10 foram incluídas (60,86–94). Além disso, um artigo foi incluído por busca manual (78), totalizando 11 publicações incluídas (Figura 8) (Tabela 8).

Entre as publicações incluídas, duas eram revisões sistemáticas (93,94) e nove referentes aos ensaios clínicos de fase 2 e 3 patisirana. Os estudos individuais incluídos nas revisões sistemáticas publicadas são os mesmos incluídos neste dossiê e serão descritos nas seções seguintes.

O estudo de fase 2 de patisirana incluiu 29 pacientes com amiloidose ATTRh com neuropatia, incluindo pacientes em estágio 2 e/ou previamente tratados com tafamidis, para avaliar diferentes regimes de dose de patisirana e reportou desfechos de segurança, farmacocinética e farmacodinâmica (86). Entre estes pacientes, 27 participaram da extensão aberta do estudo (OLE, *open-label extension* do estudo fase 2), que atingiu 24 meses de acompanhamento e apresentou, além dos desfechos supracitados, resultados de eficácia e qualidade de vida (78) – ver Seções 5.3.1 e 5.3.2, respectivamente.

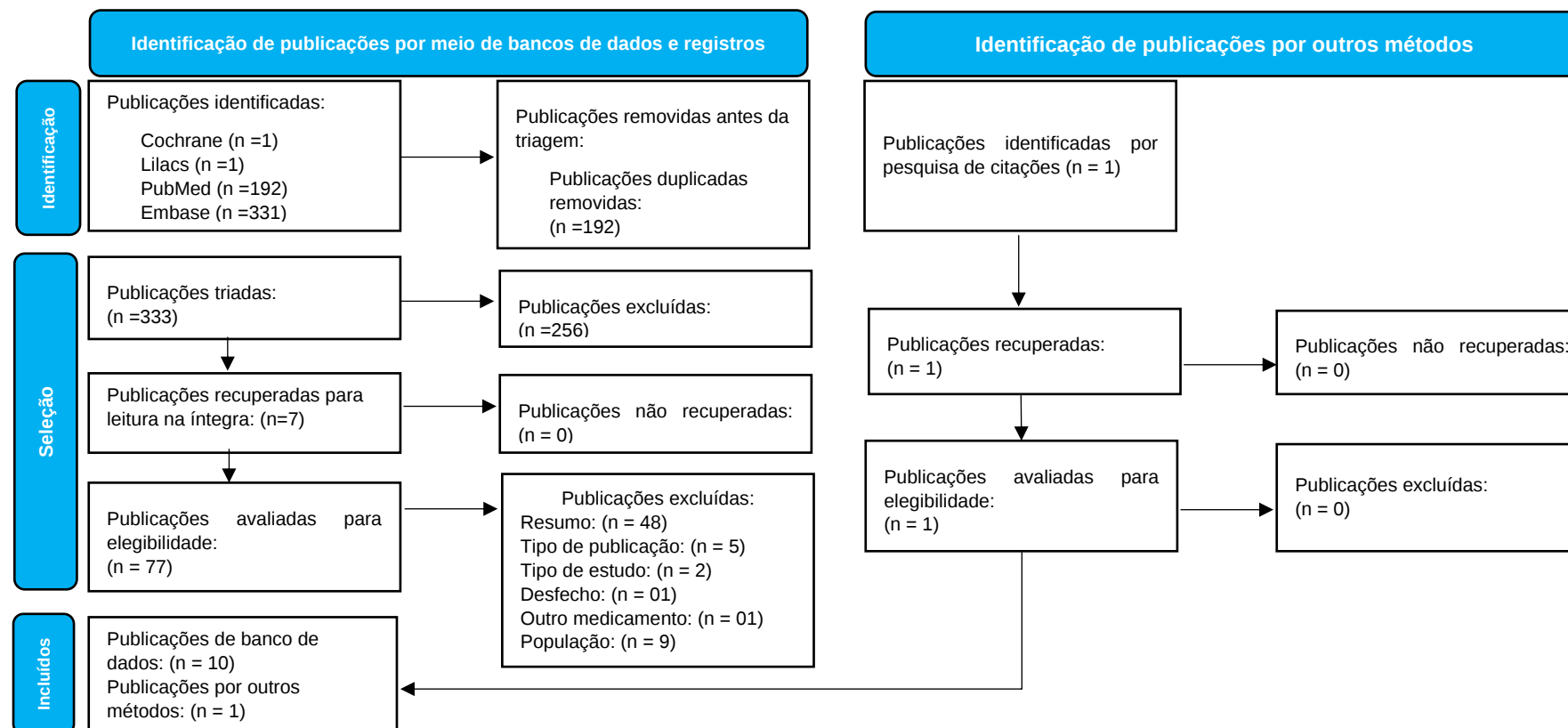
Em 2018, foi publicado o estudo APOLLO, um ensaio clínico randomizado, de fase 3, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança da patisirana no tratamento de pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia. Entre os 225 pacientes incluídos, 53% eram estágio 2 e 53% haviam sido previamente tratados com estabilizador de TTR (87). Os desfechos de qualidade de vida foram mensurados como secundários ou exploratórios e publicados separadamente por Obici et al (88). Ainda, duas subpopulações foram analisadas individualmente: o subgrupo japonês, publicado por Yamashita et al. (91); e o subgrupo cardíaco, publicado por Solomon et al. e Minamisawa et al. (89,90) – ver Seção 5.3.3.

Em uma análise *post-hoc* dos estudos APOLLO e OLE fase 2, foram publicados desfechos de eficácia e segurança para pacientes com uso concomitante ou prévio de estabilizador de TTR. Destes, 47 pacientes do braço patisirana e 27 pacientes do braço placebo apresentaram uso prévio de tafamidis e representam parte da população-alvo desta submissão (92) – ver Seção 4.3.5.

Após o término do estudo APOLLO, os participantes que completaram o tratamento nos braços patisirana ou placebo, e também os pacientes que completaram o OLE fase 2, foram elegíveis para participarem de um novo estudo aberto de extensão, cujos resultados com 12 meses de acompanhamento foram publicados por Adam et al. (60) – ver Seção 4.3.6.

Além dos estudos incluídos, foram descritas três evidências adicionais na Seção 4.4. Dois estudos de comparação indireta avaliaram a eficácia e segurança de patisirana em comparação ao tafamidis e inotersena. Posto que estes medicamentos não estão disponíveis para a população-alvo deste dossiê no SUS, estas publicações não atenderam aos critérios estabelecidos na pergunta de pesquisa. Entretanto, seus resultados agregam informações relevantes sobre a superioridade no benefício clínico de patisirana, em comparação a estes tratamentos, aos pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia (95,96). Por fim, um estudo observacional sem braço comparador, que relatou o uso de patisirana no mundo real, com 18 pacientes italianos, incluindo quatro em uso concomitante de tafamidis, também foi descrito como evidência adicional (97).

Figura 8. Fluxograma PRISMA



Adaptado de Page et al., (2021) (98).

Tabela 8. Resumo das publicações incluídas na revisão sistemática da literatura

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Pacientes incluídos (n)	Intervenção	Comparadores (n)	Principais desfechos
Adams et al. (2018)	Estudo clínico randomizado, fase 3 APOLLO (NCT01960348)	Pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia	225	Patisirana 0,3 mg/kg	Placebo	Eficácia NIS e suas variações, Escores PND Qualidade de vida Segurança Eventos adversos
Obici et al. (2020)	APOLLO (NCT01960348)	Pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia	225	Patisirana 0,3 mg/kg	Placebo	Eficácia Qualidade de vida
Minamisawa et al. (2019)	APOLLO (NCT01960348)	Subpopulação cardíaca diagnóstico amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia	126	Patisirana 0,3 mg/kg	Placebo	Eficácia Parâmetros cardíacos Segurança Eventos adversos
Solomons et al. (2019)	APOLLO (NCT01960348)	Subpopulação cardíaca diagnóstico de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia	126	Patisirana 0,3 mg/kg	Placebo	Eficácia Parâmetros cardíacos Segurança Eventos adversos
Yamashita et al. (2020)	APOLLO (NCT01960348)	Subpopulação japonesa com diagnóstico de amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia	16	Patisirana 0,3 mg/kg	Placebo	Eficácia NIS e suas variações, Escores PND, Qualidade de vida Segurança Eventos adversos
Adams et al. (2020)	Estudo de Extensão do Estudo Clínico de fase 3 APOLLO OLE (NCT02510261)	Pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia	211	Patisirana 0,3 mg/kg	Placebo	Eficácia NIS e suas variações, qualidade de vida, sintomas autonômicos, função motora Segurança Eventos adversos
Suhr et al. (2015)	Ensaio clínico, fase 2 (NCT01617967)	Pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia	29	Patisirana a cada 4 semanas: 0,01 mg/kg 0,15 mg/kg 0,3 mg/kg a cada 3 semanas: 0,3 mg/kg	Patisirana a cada 4 semanas: 0,01 mg/kg 0,15 mg/kg 0,3 mg/kg a cada 3 semanas: 0,3 mg/kg	Tolerabilidade das doses Segurança Parâmetros farmacodinâmicos Parâmetros farmacocinéticos

				0,3 mg/kg		
Coelho et al. (2015)	Estudo de Extensão do Ensaio Clínico fase 2 (NCT02510261)	Pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia	27	Patisirana Cada 3 semanas: 0,3 mg/kg	Sem grupo comparador	Tolerabilidade das doses Segurança Parâmetros farmacodinâmicos Eficácia
Lin et al. (2020)	Análise <i>post-hoc</i> estudo de extensão fase 2 e estudo fase 3 APOLLO	Pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia	Estudo fase 2 (n = 27) Estudo fase 3 APOLLO (n = 225)	Patisirana 0,3 mg/kg	Estudo fase 2 = Sem grupo comparados Estudo fase 3 = Placebo	Estudo fase 2: Segurança Eventos adversos e eventos adversos sérios Farmacodinâmica Níveis séricos TTR Estudo fase 3 APOLLO: Eficácia Alteração mNIS+7 e qualidade de vida Segurança Eventos adversos
Gutierrez et al. (2019)	Revisão sistemática	Pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia	1444	Tafamidis Patisirana Inotersena	Placebo	Eficácia Segurança
Jennings et al. (2021)	Revisão sistemática	Pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia	797	Diflunisal Tafamidis Patisirana Revusirana Inotersena	Placebo	Eficácia Segurança

NIS: Neuropathy Impairment Score; PND: *polyneuropathy disability score*.

5.3.1. Estudo clínico de Fase 2 (NCT01617967)

5.3.1.1. Métodos

Suhr et al. (2015) (86) conduziram estudo de fase 2 (NCT01617967) multicêntrico, internacional e aberto. O estudo foi desenvolvido com intuito de avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica de múltiplas doses de patisirana (86).

Os critérios de elegibilidade para o estudo consistiam em pacientes com idade superior a 18 anos com biópsia comprovada para amiloidose ATTRh e neuropatia leve a moderada, *performance status Karnofsky* $\geq 60\%$ e com IMC de 17 a 33 kg/m². Além disso, precisavam apresentar função hepática e renal adequada, bilirrubina total dentro dos limites normais, albumina > 3 g/dL, proporção normalizada internacional $\leq 1,2$ e creatinina sérica $\leq 1,5$ (86).

Quanto a distribuição do regime de doses, coortes de três pacientes receberam duas doses de patisirana por infusão intravenosa. As coortes 1 a 3 receberam duas doses de patisirana 0,01, 0,05, e 0,15 mg/kg a cada quatro semanas, respectivamente. As coortes 4 e 5 receberam duas doses de 0,3 mg/kg do medicamento. Todos os pacientes nas coortes 6 a 9 receberam duas doses de 0,3 mg/kg a cada três semanas (86).

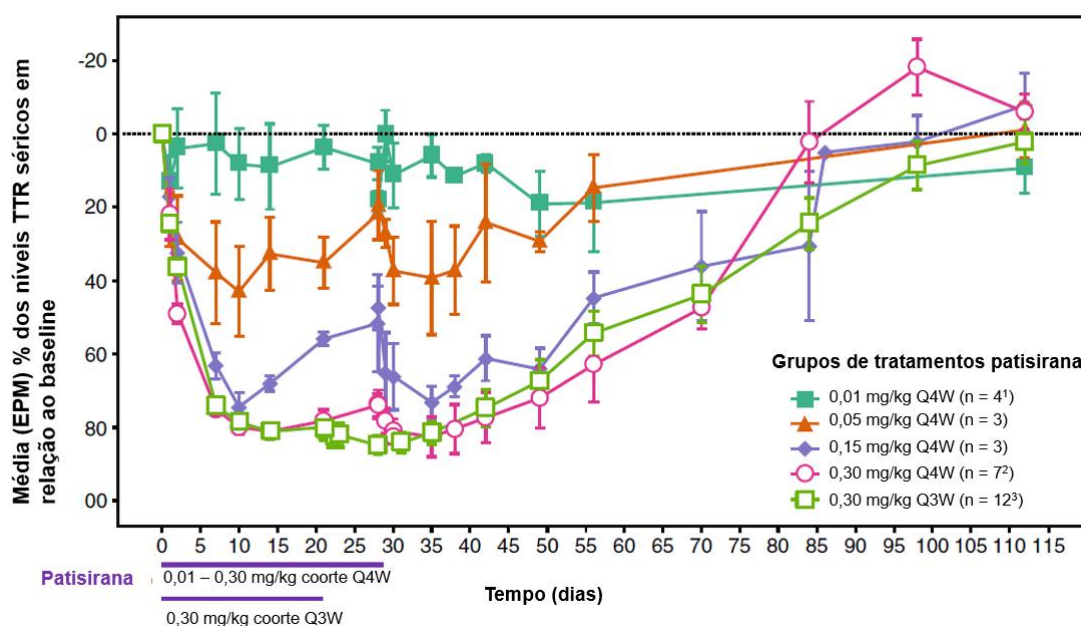
O desfecho primário do estudo foi segurança e tolerabilidade de múltiplas doses crescentes de patisirana. Os desfechos secundários foram caracterizar a farmacocinética de patisirana no plasma e urina e avaliar as evidências preliminares do efeito de farmacodinâmica do medicamento nos níveis séricos de proteína de TTR total (86).

5.3.1.2. Resultados

Ao total, 29 pacientes de sete países, dentre eles o Brasil, França, Alemanha, Portugal, Espanha, Suécia e Estados Unidos participaram do estudo. Todos os participantes eram brancos, 69% do sexo masculino e com média de idade de 56 ($\pm 15,6$). A maioria dos participantes fazia uso concomitante de estabilizador tetrâmero de TTR, incluindo 48% em tafamidis e 24% diflunisal (86). Dos 29 pacientes que foram recrutados, todos receberam o tratamento e foram incluídos na população com intenção de tratar (ITT), e 26 participantes completaram o estudo (86).

Níveis séricos de proteína de TTR total no início do estudo eram similares entre as coortes 272,9 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 98,86$), 226,5 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 12,67$), 276,1 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 7,65$), 242,6 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 38,30$) e 235,5 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 44,45$) $\mu\text{g/mL}$ para a dosagem de 0,01, 0,05, 0,15, 0,3 a cada quatro semanas e 0,3 mg/kg a cada três semanas, respectivamente. A Figura 9 demonstra a média nos níveis séricos da proteína em relação a cada grupo de tratamento de patisirana (86).

Figura 9. Resposta à dose e duração dos níveis de TTR.



¹Inclusão de dados da primeira dose do paciente adicional antes da alteração do protocolo. ²Exclusão de dados do dia após 28 de um paciente que sofreu extravasamento de medicamento durante a segunda infusão. ³Um paciente descontinuou tratamento antes da segunda dose de patisirana. EPM: Erro padrão da média. Q4W: A cada 4 semanas. Q3W: A cada 3 semanas

Adaptado de Suhr et al. (2015) (86)

Em relação a farmacocinética, as concentrações médias da patisirana reduziram após o término da infusão e não houve acúmulo de siRNA após a segunda dose no dia 21/28. Medidas dos encapsulado *versus* concentrações não encapsuladas da patisirana após cada dose indicou estabilidade nas formulações de nanopartículas de lipídios. O tempo de meia-vida média da patisirana no dia 0 e nos dias 21/28 foi de 39 a 59 horas em doses > 0,01 mg/kg e permaneceu relativamente inalterados quando comparado com a primeira e segunda dose para cada coorte de dose (86).

O evento adverso relacionado ao tratamento mais comum foi reação à infusão leve a moderada, que ocorreu em 3/29 participantes (10,3%), dos quais todos eram dos grupos 0,3 mg/kg a cada quatro semanas. Nenhum desses eventos levou a descontinuação do tratamento. Não houve relato de toxicidade relacionada a dose ou mortes em decorrência aos eventos adversos. Não houve mudanças significativas nos testes de função hepática, renal e parâmetros hematológicos (86).

Um paciente do grupo 0,3 mg/kg a cada três semanas apresentou eventos adversos sérios como infecção do trato urinário, sepses, náuseas e vômito, com isso o paciente foi retirado do estudo. Outro indivíduo do grupo 0,3 mg/kg a cada quatro semanas apresentou celulite relacionada ao extravasamento (86).

5.3.2. Extensão do estudo clínico de fase 2 (NCT01617967)

5.3.2.1. Métodos

Coelho et al. (2020) (78) reportaram a extensão do estudo de fase 2 (OLE fase 2), conduzida em sete países. O objetivo do estudo era avaliar os efeitos do tratamento com patisirana (administração intravenosa de 0,3 mg/kg a cada três semanas) em 24 meses de acompanhamento, em relação à segurança, níveis séricos de TTR e parâmetros clínicos (78).

Os critérios de elegibilidade para o estudo eram evidência comprovada por biópsia de amiloidose ATTRh com neuropatia de leve a moderada e participação no estudo de fase 2 (NCT01617967), tendo recebido e tolerado o tratamento com patisirana. Os indivíduos também deveriam apresentar *performance status de Karnofsky* $\geq$ 60%, função hepática e renal adequada e contagem absoluta de neutrófilos, plaquetas e hemoglobina maior ou igual a 1.500 células/mm³, 100.000 células/mm³, 100 g/L, respectivamente (78).

O desfecho primário foi segurança e tolerabilidade de patisirana em longo prazo (78). Os desfechos secundários foram analisar o efeito farmacodinâmico da dose de patisirana a longo prazo nos níveis sérios de TTR e monitorar as alterações no escore mNIS+7, qualidade de vida (por meio questionário de cinco dimensões EuroQoL [EQ-5D-5L]), incapacidade (*Rasch-built Overall Disability Scale* [R-ODS]), função motora (por meio do teste de caminhada de 10 metros, teste dinamométrico e força de tensão), assim como o estado nutricional com índice de massa corporal modificada (IMCm) (78).

Como desfechos exploratórios, foram incluídas avaliações para determinar alterações no escore NIS, NIS+7, PAF, PND, relato de paciente em sintomas autonômicos (*Composite Autonomic Symptom Score questionnaire* [COMPASS-31]), inervação sensorial e autonômica da pele, carga amiloide dérmica e parâmetros cardíacos (medidos por ecocardiograma e biomarcadores cardíacos circulantes) em pacientes do subgrupo cardíaco (78).

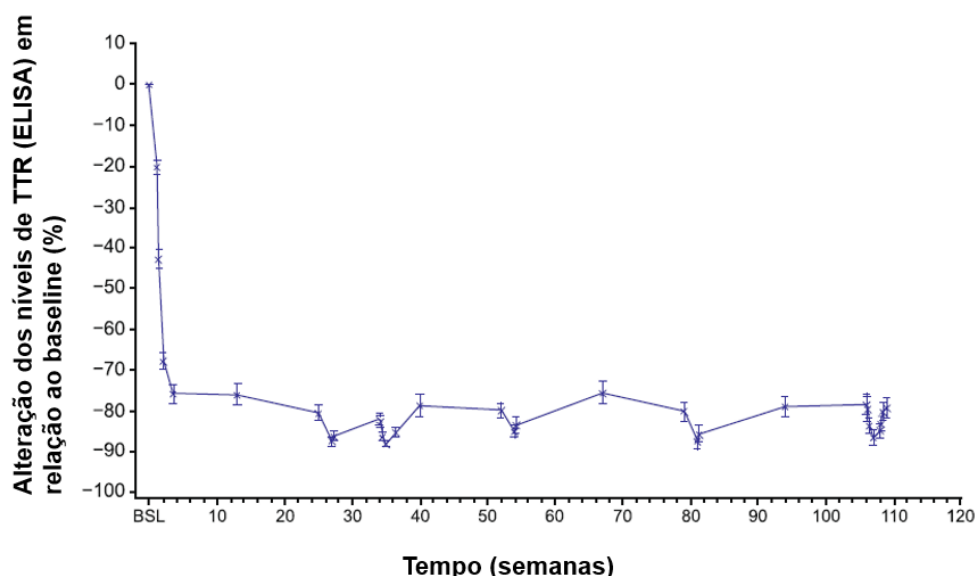
5.3.2.2. Resultados

Ao total, 27 dos 29 participantes do estudo de fase 2 foram selecionados para participarem da extensão. O período entre a última dose de patisirana no estudo de fase 2 e a primeira dose no estudo de extensão variou entre 169 e 512 dias. Ao final do acompanhamento no dia 31 de agosto de 2016, 25 pacientes tinham completado o estudo. A média de acompanhamento foi de 25 meses (intervalo de 19 a 25 meses), com uma mediana de 35 doses (intervalo de 27 a 36 doses) administradas para cada paciente (78).

Observou-se uma redução rápida e robusta dos níveis séricos de TTR após a primeira dose de patisirana, com redução média da linha de base aproximando-se de 80% no dia

18. Uma redução média de 82% foi alcançada em 24 meses, com redução máxima média de 93% (Figura 10) (78).

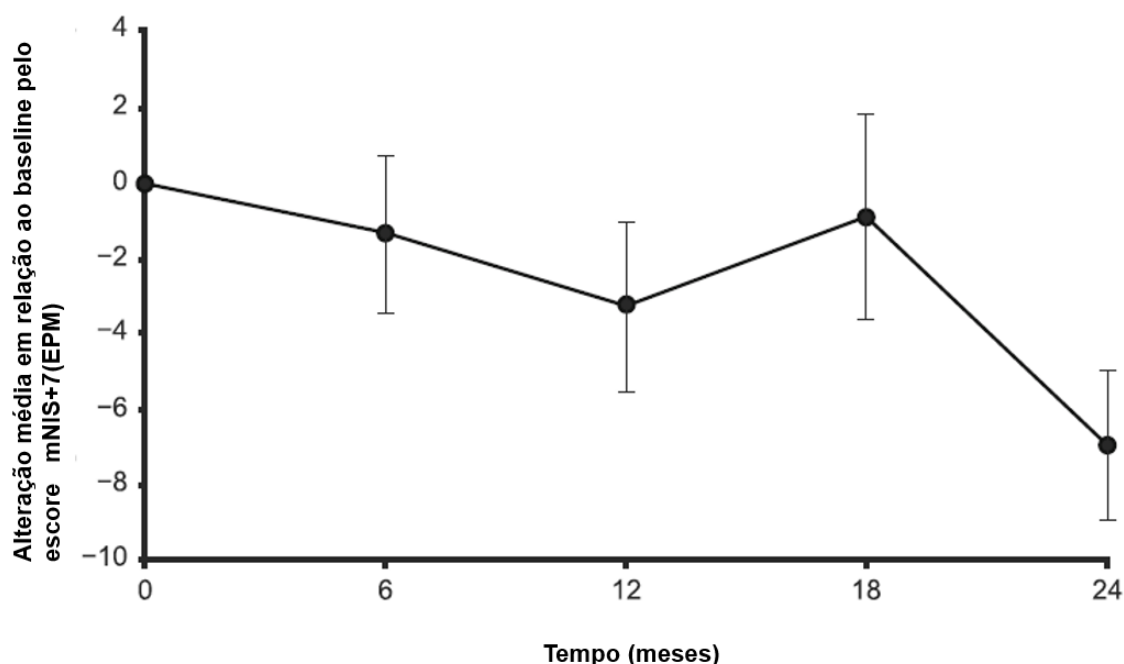
Figura 10. Redução dos níveis de TTR



Alteração percentual nos níveis de TTR da linha de base ao longo do tempo. Os valores pré e pós-dose (0,3 mg/kg a cada 3 semanas de patisirana) são indicados no gráfico com um x. ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*. Adaptado de Coelho et al. (2020) (78).

No mês 24, verificou-se que a média de redução (melhora) de mNIS+7 do início do estudo foi de 6,95 pontos, no qual 19 pacientes (70,4%) apresentaram uma melhora no escore (redução do escore da linha de base em relação ao mês 24). A patisirana demonstrou influenciar todos os componentes do mNIS+7 de maneira similar, entretanto as medidas sensitivas apresentaram maior redução em relação à linha de base (melhora) por meio do teste quantitativo sensitivo ao vigésimo quarto mês (Figura 11). Além disso, as mudanças foram similares entre os indivíduos independentemente do uso concomitante ou não de estabilizador de tetrâmero TTR, sexo, idade (< 65 anos ou ≥ 65 anos). A alteração média de NIS e NIS+7 entre a linha de base e o último mês de acompanhamento foi de +1,92 pontos (erro padrão: 1,84) e +2,54 pontos (erro padrão:1,84), respectivamente (78).

Figura 11. Alteração média em relação à linha de base pelo escore mNIS+7 na população com intenção de tratar durante 24 meses



EPM: Erro padrão da média.
Adaptado de Coelho et al. (2020) (78)

Múltiplos parâmetros clínicos, incluindo EQ-5D-5L, R-ODS, teste de distância de caminhada de 10 metros, força de tensão manual e pontuação COMPASS-31 mostraram estabilidade ao longo dos 24 meses de tratamento. Além disso, dentro do subgrupo cardíaco, as avaliações de ecocardiograma e os níveis de biomarcadores séricos também apresentaram estabilidade (78).

Grande parte dos participantes do estudo, apresentaram estabilização do estágio PAF, nos quais 20 indivíduos (74%) não tiveram mudança no estágio durante os 24 meses. Essa tendência também foi observada no escore PND, em que 23 pacientes (85%) não apresentaram mudança no escore ao final do tempo de acompanhamento (78).

No geral, 26 pacientes (96%) reportaram eventos adversos, no qual a maioria foi classificado como de leve a moderada intensidade. EA potencialmente relacionados a patisirana ocorreram em 16 (59%) dos pacientes, sendo o EA mais relatado rubor leve e reações relacionada a infusão. Nenhum paciente descontinuou o estudo em função do alguma EA (78).

Sete pacientes reportaram EA graves (26%), no entanto, nenhum deles foi associado ao tratamento com patisirana. Outros cinco pacientes reportaram EA graves, os quais também não foram associados com o medicamento (78).

5.3.3. Estudo clínico APOLLO (fase 3, NCT01960348)

5.3.3.1. Métodos

O estudo APOLLO (NCT01960348) é um estudo clínico randomizado de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico (44 centros) e internacional (19 países). Ele foi desenvolvido com intuito de avaliar a eficácia e segurança de patisirana para tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia (87).

Os critérios de inclusão para estudos consistiam em pacientes com idade entre 18 e 85 anos, variante patogênica TTR documentada, diagnosticados com amiloidose ATTRh com NIS entre 5 e 130, escore PND de IIIb ou inferior, e capacidade renal e hepática adequada. Os participantes foram randomizados (2:1) para receberem patisirana (0,3 mg/kg) ou placebo intravenoso uma vez a cada três semanas por 18 meses. A randomização foi estratificada de acordo com escore NIS (5 a 49 versus 50 a 130), início precoce da doença (< 50 anos) na presença da variante Val30Met versus todas as outras variantes (incluindo início tardio da doença com a presença de Val30Met) e uso prévio de estabilizadores de TTR (87).

O desfecho primário do estudo APOLLO foi a mudança no escore mNIS+7 dos 18 meses de tratamento em relação a linha de base. Esse escore avalia função motora, sensitiva e autonômica, variando de 0 a 304, com pontuações mais altas indicando maior comprometimento funcional (87).

Desfechos secundários avaliados pelo APOLLO foram qualidade de vida, por meio do questionário *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QOL-DN), um questionário composto de cinco domínios e que resultados maiores indicam pior comprometimento. Além disso foi avaliado o EQ-5D-5L, um questionário preenchido por meio dos relatos do paciente para mensuração dos desfechos de saúde, no qual maiores pontuações indicam melhores estados de saúde. O escore R-ODS também foi utilizado, pois ele avalia a capacidade do indivíduo em realizar as atividades do dia a dia, a redução na pontuação do escore indicam agravamento da incapacidade. Por fim, o COMPASS-31 foi aplicado nos participantes do estudo para mensurar sintomas autonômicos e valores maiores indicam piora nos sintomas neuropáticos autonômicos (88).

Ademais, também foram avaliadas a força motora utilizando o componente *NIS-weakness* da escala NIS, velocidade de marcha, estado nutricional e relato dos pacientes sobre sintomas autonômicos por meio do questionário COMPASS-31. Todos os desfechos secundários foram avaliados na linha de base, mês 9 e mês 18, exceto o estado nutricional (87).

Como desfechos exploratórios do APOLLO foram analisados biomarcadores farmacodinâmicos (níveis séricos de TTR e vitamina A) e medidas de estrutura e função

cardíaca com ecocardiograma e mensuração de Peptídeo Natriurético N-Terminal Tipo-B (NT-proBNP), bem como avaliação do estágio de neuropatia com o uso do escore PND. O monitoramento da segurança foi realizado durante todo o estudo (87).

5.3.3.2. Resultados

População

Durante os meses de dezembro de 2013 e janeiro de 2016, 225 participantes foram alocados randomicamente e receberam o tratamento de patisirana (148 pacientes) e placebo (77 pacientes). Destes, 53% apresentavam polineuropatia em estágio 2 e 53% haviam utilizado estabilizador de tetrâmero (tafamidis ou diflunisal) previamente. Os dois grupos foram relativamente balanceados em respeito as características demográficas e clínicas (Tabela 9). Ao final, 138 pacientes no grupo patisirana (93%) e 55 do grupo placebo (71%) completaram o estudo (87).

Tabela 9. Características clínicas e demográficas dos pacientes na linha de base do estudo APOLLO¹

Característica	Placebo (n=77)	Patisirana (n=148)	Total (n=225)
Idade, mediana (intervalo)	59 (81,9)	36 (66,7)	35 (39,8)
Sexo masculino (%)	16 (22,2)	8 (14,8)	2 (NR)
Raça/etnia (%) ²			
Asiático	25 (32)	27 (18)	52 (23)
Preto	1 (1)	4 (3)	5 (2)
Branco	50 (65)	113 (76)	163 (72)
Outro	0	1 (<1)	1 (<1)
>1 raça	0	2 (1)	2 (<1)
Dados faltantes	1 (1)	1 (<1)	2 (<1)
Região demográfica (%) ³			
América do Norte	10 (13)	37 (25)	47 (21)
Europa Ocidental	36 (47)	62 (42)	98 (44)
Outras regiões	31 (40)	49 (33)	80 (36)
Mediana do tempo do diagnóstico de amiloidose ATTRh (intervalo)	1,4 (0,0-16,5)	1,3 (0,0-21,0)	1,4 (0,0-21,0)
Genótipo TTR (%)			
Val30Met	40 (52)	56 (38)	96 (43)
Surgimento dos sintomas antes dos 50 anos	10 (13)	13 (9)	23 (10)
Não-Val30Met ⁴	37 (48)	92 (62)	129 (57)
Uso prévio de estabilizador de tetrâmero (%)	41 (53)	78 (53)	119 (53)
Estágio PAF (%)			
1: Sem comprometimento da deambulação	37 (48)	67 (45)	104 (46)
2: Assistência na deambulação	39 (51)	81 (55)	120 (53)
3: Cadeira de rodas ou acamado	1 (1)	0	1 (<1)
Escore de PND (%)			
I: Deambulação preservada, distúrbios sensoriais	20 (26)	36 (24)	56 (25)
II: Comprometimento da deambulação sem necessidade de muleta ou bengala	23 (30)	43 (29)	66 (29)
IIIA: Deambulação com uma muleta ou bengala	22 (29)	41 (28)	63 (28)
IIIB: Deambulação com duas muletas ou bengalas	11 (14)	28 (19)	39 (17)
IV: Confinado a cadeira de rodas ou acamado	1 (1)	0	1 (<1)
New York Heart Association class (%)			
I	36 (47)	70 (47)	110 (49)
II	36 (47)	77 (52)	113 (50)
Dados faltantes	1 (1)	1 (<1)	2 (<1)

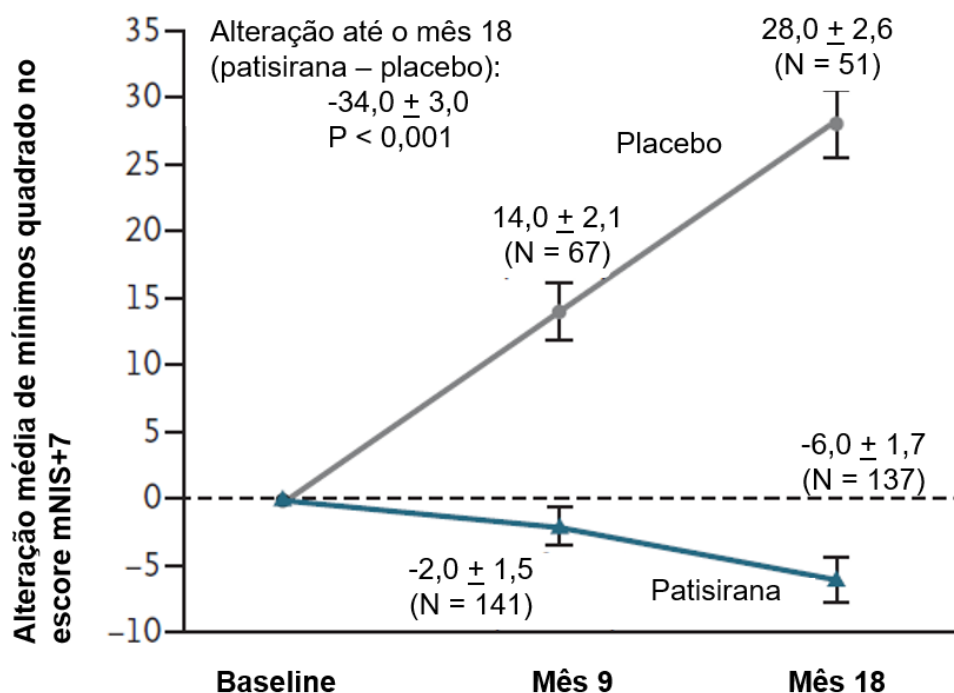
¹ As diferenças nas características demográficas e clínicas basais entre os grupos patisirana e placebo foram testadas com o uso de testes t para variáveis contínuas (idade e anos transformados em logaritmo desde o diagnóstico de transtirretina hereditária amiloidose) e testes exatos de Fisher para variáveis categóricas (sexo, raça, região geográfica, TTR Val30Met ou não Val30Met genótipo, uso prévio ou não de estabilizador tetrâmero e classe da New York Heart Association). Uma diferença significativa entre os grupos (P<0,05) foi encontrado apenas para o genótipo TTR. ² A raça foi relatada pelos

pacientes.³ A América do Norte incluiu Canadá e Estados Unidos. A Europa Ocidental incluiu França, Alemanha, Itália, Holanda, Portugal, Espanha, Suécia e Reino Unido. O resto do mundo incluiu Argentina, Brasil, Bulgária, Chipre, Japão, México, Coreia do Sul, Taiwan e Turquia. ⁴ O genótipo TTR não-Val30Met representa 38 mutações TTR diferentes. Adaptado de Adams et al. (2018) (87)

Desfecho primário

A diferença entre a pontuação da escala mNIS+7 do grupo patisirana em relação ao placebo ao final de 18 meses de acompanhamento (-34,0 pontos; $p < 0,001$) demonstrou a superioridade de patisirana *versus* placebo no tratamento da polineuropatia. O valor médio do mNIS+7 na linha de base foi 80,9 ($\pm 41,5$) no grupo patisirana e 74,6 ($\pm 37,0$) no grupo controle. Ao final do estudo, a alteração média de mínimos quadrados (MMQ) no escore em relação ao início do acompanhamento foi de -6,0 ($\pm 1,7$) com patisirana, demonstrando a melhora da neuropatia nos pacientes, e 28,0 ($\pm 2,6$) com placebo (diferença MMQ de -34,0 pontos; intervalo de confiança 95% [IC95%], -39,9 a -28,1; $p < 0,001$) (Figura 12). A melhora da neuropatia no pacientes tratados com patisirana (redução no escore mNIS+7) foi observada já aos 9 meses de acompanhamento (87).

Figura 12. Alteração média de mínimos quadrado no escore mNIS+7 no estudo APOLLO

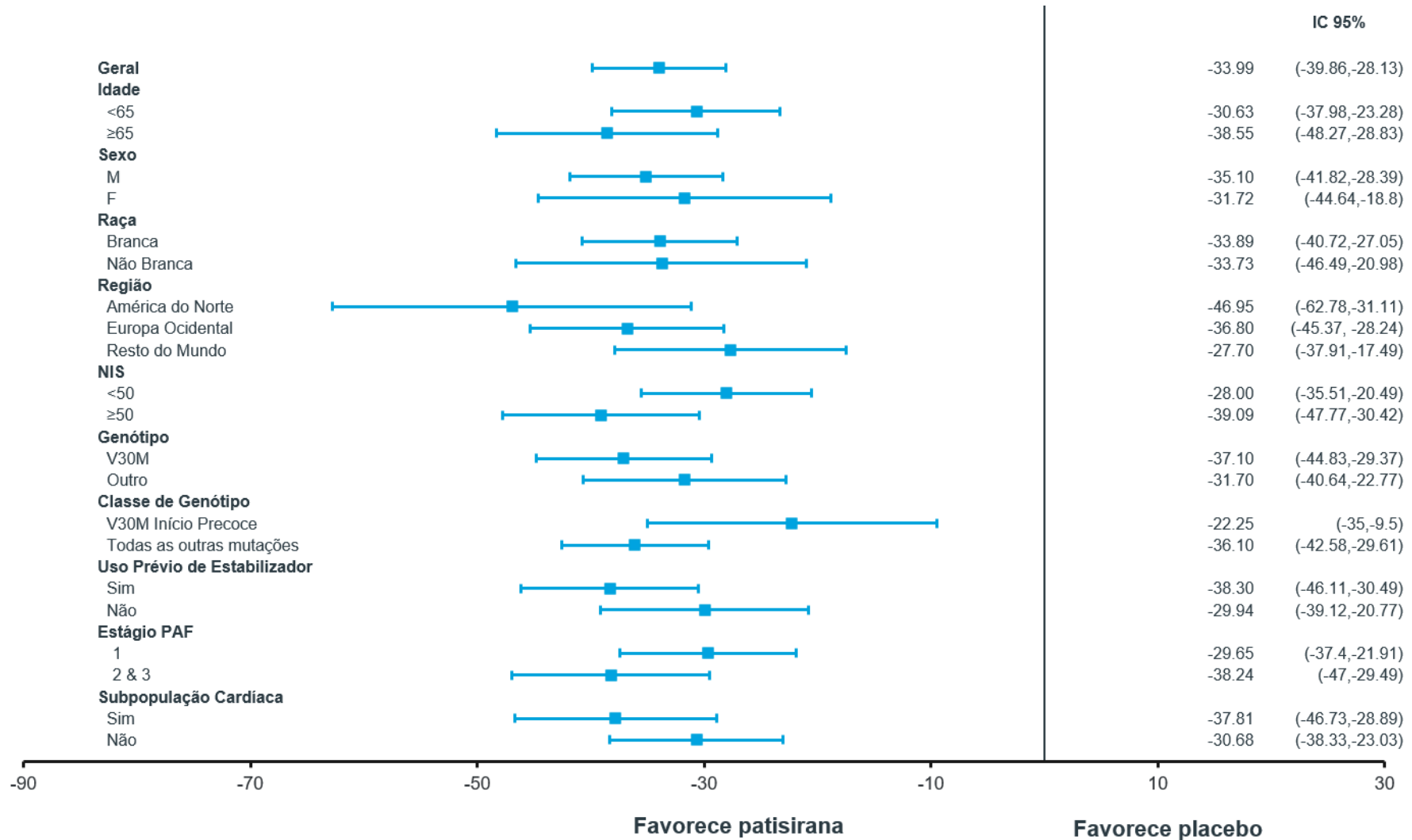


Adaptado de Adams et al. (2018) (87)

A análise dos subgrupos pré-estabelecidos no protocolo do estudo demonstrou que todos os grupos tratados com patisirana apresentaram uma melhora significativa em relação ao grupo placebo no desfecho primário analisado. Os subgrupos de uso prévio de estabilizadores de TTR e pacientes em estágio 2 e 3 (apenas um paciente em estágio

3 foi incluído no e alocado ao grupo controle) apresentaram alterações significativas de -38,30 (IC 95%, -46,11 a -30,49) e -38,24 (IC 95%, -47 a -29,49) pontos na escala mNIS+7, respectivamente. É importante ressaltar que esses subgrupos representam a população-alvo desta submissão.

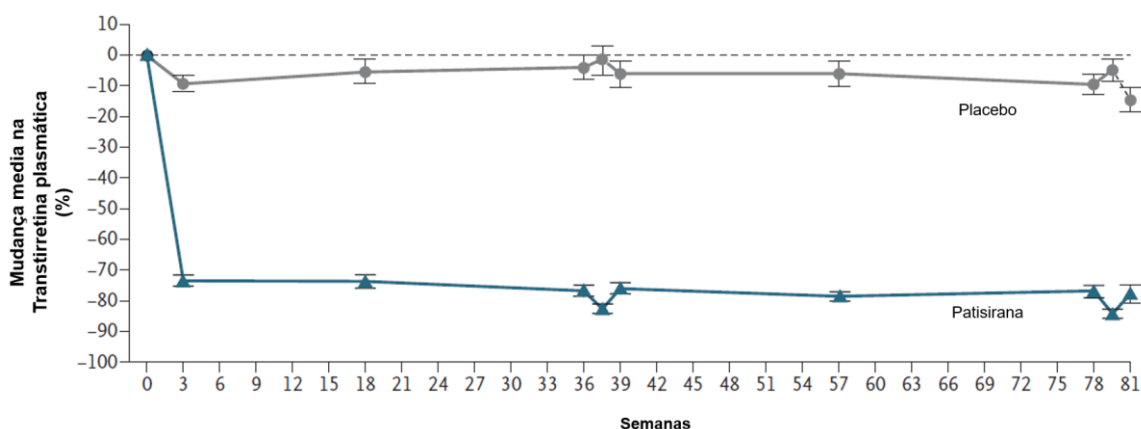
Figura 13. Alteração média de mínimos quadrado no escore mNIS+7 (análise de subgrupo) no estudo APOLLO



Adaptado de Adams et al. (2018) (87)

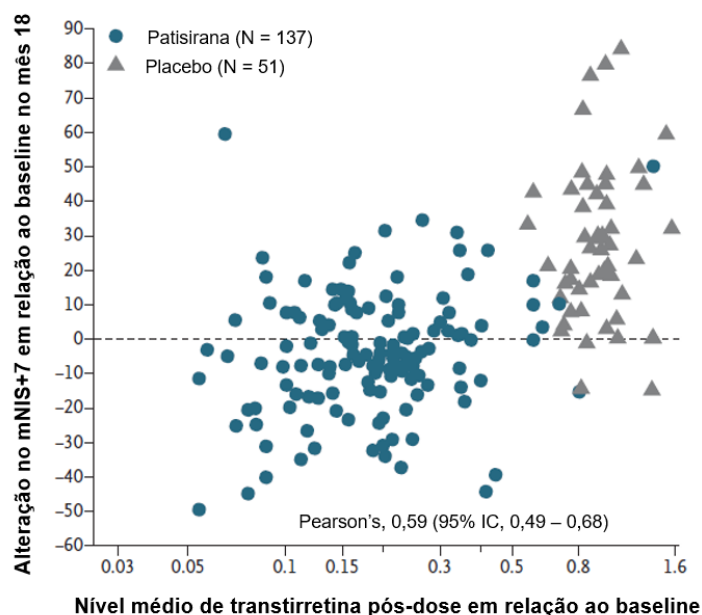
Além disso, notou-se uma correlação entre ao nível de redução dos níveis de TTR da linha de base e a mudança no mNIS+7 ao final do acompanhamento (Figura 14 e Figura 15) (87).

Figura 14. Alteração média na concentração plasmática de transtirretina encontrada no estudo APOLLO



Adaptado de Adams et al. (2018) (87)

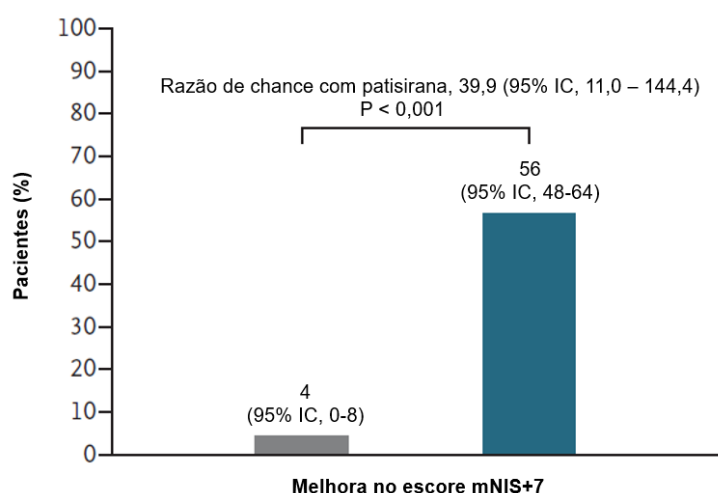
Figura 15. Correlação entre a redução dos níveis de transtirretina e as alterações no mNIS+7 em relação à linha de base e o mês 18 no estudo APOLLO



A análise incluiu 188 pacientes com avaliações mNIS+7 completas no mês 18.
Adaptado de Adams et al. (2018) (87)

Ao final do mês 18, 56% dos pacientes que receberam patisirana apresentaram melhora (redução da linha de base até o mês 18) no escore mNIS+7, em comparação com 4% dos indivíduos que receberam placebo (Figura 16) (87).

Figura 16. Melhora no escore mNIS+7 do estudo APOLLO



Adaptado de Adams et al. (2018) (87)

Desfechos secundários

Foram observadas diferenças significativas entre os grupos, a favor do tratamento com patisirana, em todos os desfechos secundários avaliados (Tabela 10) (87).

Tabela 10. Desfechos secundários e exploratórios avaliados no estudo APOLLO.

Desfechos	Placebo	Patisirana	Diferença média de mínimos quadrados (Patisirana-Placebo)	Valor-p
Desfechos secundários da população com ITT¹				
Nº de pacientes	77	148		
NIS-weakness²				
Média (±DP) escore inicial	29,0 ± 23,0	32,7 ± 25,2		
Diferença de MMQ da linha de base até mês 18	17,9 ± 2,0	0,1 ± 1,3	-17,9 ± 2,3	<0,001
R-ODS³				
Média (±DP) escore inicial	29,8 ± 10,8	29,7 ± 11,5		
Diferença de MMQ da linha de base até mês 18	-8,9 ± 0,9	0,0 ± 0,6	9,0 ± 1,0	<0,001
Teste caminhada de 10 metros⁴				
Média (±DP) escore inicial	0,79 ± 0,32	0,80 ± 0,40		
Diferença de MMQ da linha de base até mês 18	-0,21 ± 0,04	0,08 ± 0,02	0,31 ± 0,04	<0,001
IMC modificado⁵				
Média (±DP) escore inicial	989,9 ± 214,2	969,7 ± 210,5		
Diferença de MMQ da linha de base até mês 18	-119,4 ± 14,5	-3,7 ± 9,6	115,7 ± 16,9	<0,001
COMPASS-31⁶				
Média (±DP) escore inicial	30,3 ± 16,4	30,6 ± 17,6		
Diferença de MMQ da linha de base até mês 18	2,2 ± 1,9	-5,3 ± 1,3	-7,5 ± 2,2	<0,001
Desfechos exploratórios na subpopulação cardíaca⁷				
Nº de pacientes	36	90		
Espessura da parede do ventrículo esquerdo (mm)				
Média (±DP) escore inicial	16,4 ± 2,1	16,8 ± 2,6		

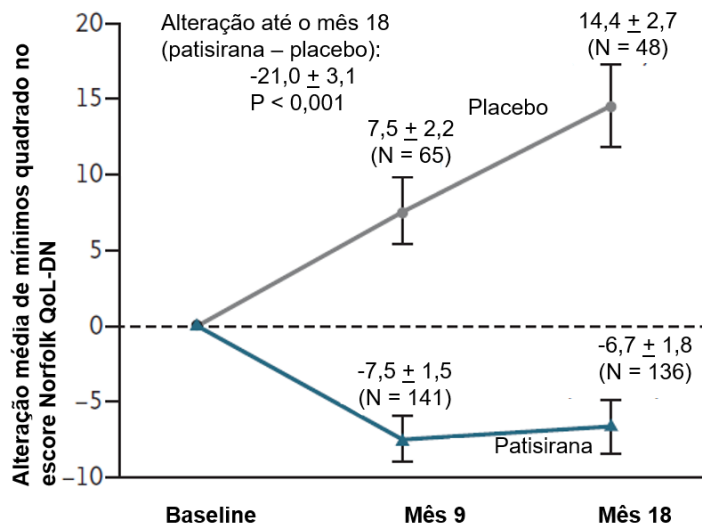
Diferença de MMQ da linha de base até mês 18	-0,1 ± 0,3	-1,0 ± 0,2	-0,9 ± 0,4	0,02
Deformação longitudinal do ventrículo esquerdo				
Média (±DP) escore inicial	-15,66 ± 3,51	-15,13 ± 3,41		
Diferença de MMQ da linha de base até mês 18	1,46 ± 0,48	0,08 ± 0,28	-1,37 ± 0,56	0,02
NT-proBNP⁸				
Valor inicial				
Média geométrica (pg/ml)	711,1	726,9		
Coeficiente de variação (%)	190,8	220,3		
Razão da linha de base até o mês 18 ⁹	1,97	0,89	0,45 ¹⁰	<0,001

¹ A população de intenção de tratar modificada (ITT) incluiu todos os pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de patisirana ou placebo. ² As pontuações no componente de *Neuropathy Impairment Score Weakness* variam de 0 a 192, com pontuações mais altas indicando mais comprometimento. O número de pacientes que foram avaliados aos 18 meses foi de 51 no grupo placebo e 137 no grupo patisirana. ³ As pontuações na *Rasch-built Overall Disability Scale* variam de 0 a 48, com pontuações mais baixas indicando mais deficiência. O número de pacientes que foram avaliados aos 18 meses foi 54 no grupo placebo e 138 no grupo patisirana. ⁴ Um valor mais baixo indica uma velocidade de marcha mais lenta. O número de pacientes avaliados aos 18 meses foi de 55 no grupo placebo e 138 no grupo patisirana. ⁵ O índice de massa corporal (IMC) modificado foi o IMC (peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros) × nível de albumina em gramas por litro. O número de pacientes que foram avaliados aos 18 meses foi de 52 no grupo placebo e 133 no grupo patisirana. ⁶ Os valores do *Composite Autonomic Symptom Score 31* variam de 0 a 100, com pontuações mais altas indicando mais sintomas autonômicos. O número de pacientes avaliados aos 18 meses foi de 53 no grupo placebo e 136 no grupo patisirana. ⁷ A subpopulação cardíaca incluiu pacientes com espessura basal da parede ventricular esquerda de 13 mm ou mais na ausência de história de valvopatia aórtica ou hipertensão. ⁸ Peptídeo Natriurético N-Terminal Tipo-B (NT-proBNP) é uma medida de estresse cardíaco que é um preditor independente de morte em pacientes com amiloidose cardíaca por transtirretina. ⁹ É mostrada a razão média geométrica ajustada para a linha de base no mês 18. ¹⁰ É mostrada a razão da razão média geométrica ajustada para a linha de base no mês 18 entre os dois grupos de teste (patisirana:placebo).

Adaptado de Adams et al. (2018) (87)

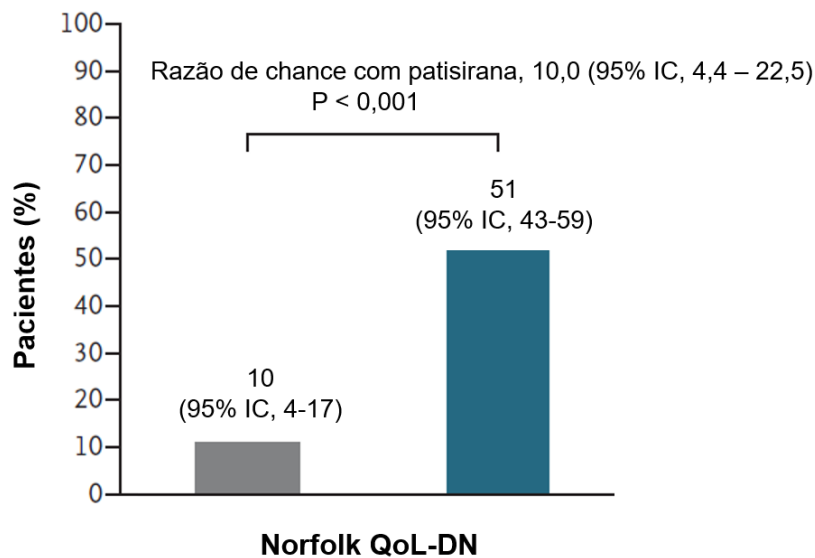
Quanto ao desfecho qualidade de vida, no início do estudo a média do escore Norfolk QOL-DN foi de 59,6 (±28,2) e 55,5 (±24,3) no grupo patisirana e placebo, respectivamente. Após 18 meses, notou-se uma melhora em relação a linha de base em 51,4% dos pacientes do grupo patisirana (mudança < 0 em relação a linha de base até mês 18) e rápida deterioração no grupo controle, no qual foi observada melhora em somente 10,4% dos pacientes (Figura 17). Nesse sentido, houve uma razão de chance de 10 (IC 95%: 4,4-22,5) de melhora para patisirana versus placebo (Figura 18) (88).

Figura 17. Alteração média de mínimos quadrado no escore Norfolk QoL-DN no estudo APOLLO



Adaptado de Adams et al. (2018) (87)

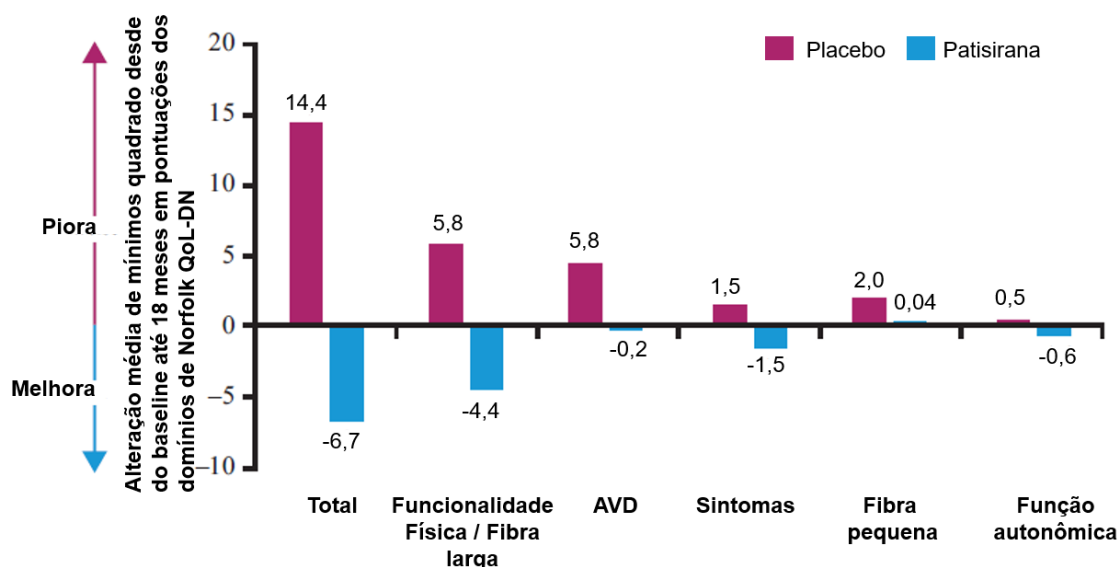
Figura 18. Melhora no escore Norfolk QoL-DN no estudo APOLLO



Adaptado de Adams et al. (2018) (87)

Uma análise da alteração de MMQ da linha de base até 18 meses demonstrou que patisirana apresentou pontuações individuais mais favoráveis que placebo em todos os cinco domínios avaliados do questionário Norfolk QoL-DN (Figura 19) (88).

Figura 19. Avaliação de Norfolk QoL-DN no estudo APOLLO de acordo com os domínios.

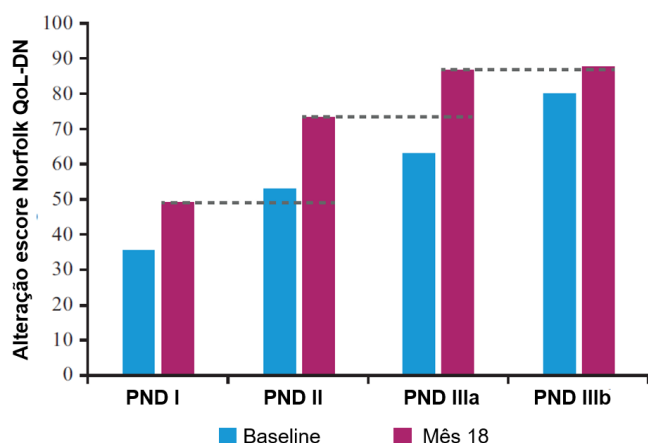


AVD: Atividades da vida diária.
Adaptado de Obici et al. (2020) (88)

Ao final do período de acompanhamento, relatou-se que as maiores diferenças entre grupo de patisirana e placebo foram observadas no domínio de funcionalidade física/neuropatia de fibras largas (mudança de MMQ da linha de base e mês 18: -10,2; IC95%: -13,7 a -6,8) e atividades diárias (mudança de MMQ da linha de base e mês 18: -4,7; IC95%: -6,0 a -3,5) (88).

Além disso, observou-se que o escore total Norfolk QoL-DN no início do estudo APOLLO estava relacionado aos estágios da doença. Pacientes no grupo placebo com piores estágios de PND, como PND IIIa/b, alcançaram maiores pontuações de Norfolk QoL-DN, indicando pior qualidade de vida. Bem como foi demonstrado uma rápida deterioração durante os 18 meses de acompanhamento da qualidade de vida dos indivíduos tratados com placebo em todos os estágios da doença (Figura 20) (88).

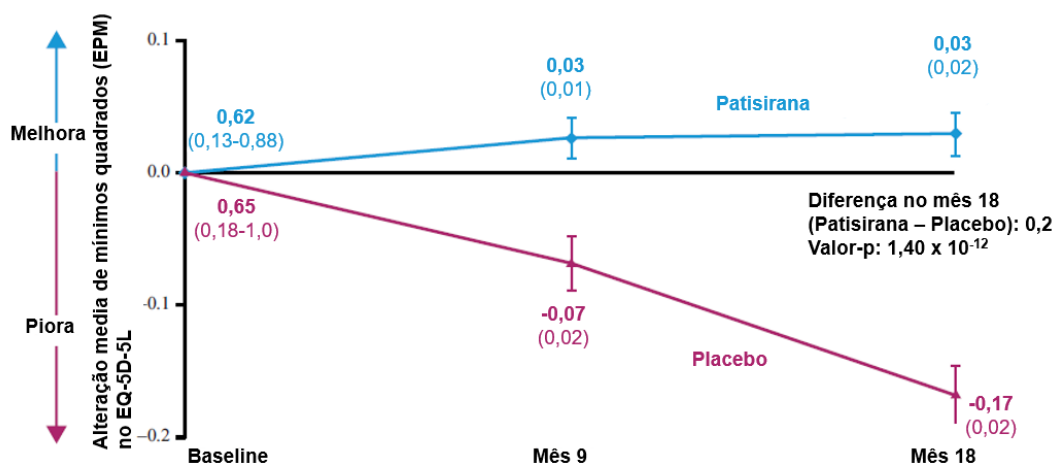
Figura 20. Alteração do escore Norfolk QoL-DN da linha de base até o mês 18 no estudo APOLLO de pacientes em tratamento com placebo.



Adaptado de Obici et al. (2020) (88)

Na linha de base, os participantes de ambos os grupos apresentaram escores de EQ-5D-5L similares. Ao final de 18 meses de estudo, notou-se que os indivíduos que receberam tratamento de patisirana apresentaram uma melhora no escore EQ-5D-5L em comparação com o grupo controle (Figura 21).

Figura 21. Alteração EQ-5D-5L no estudo APOLLO na população com intenção de tratar.

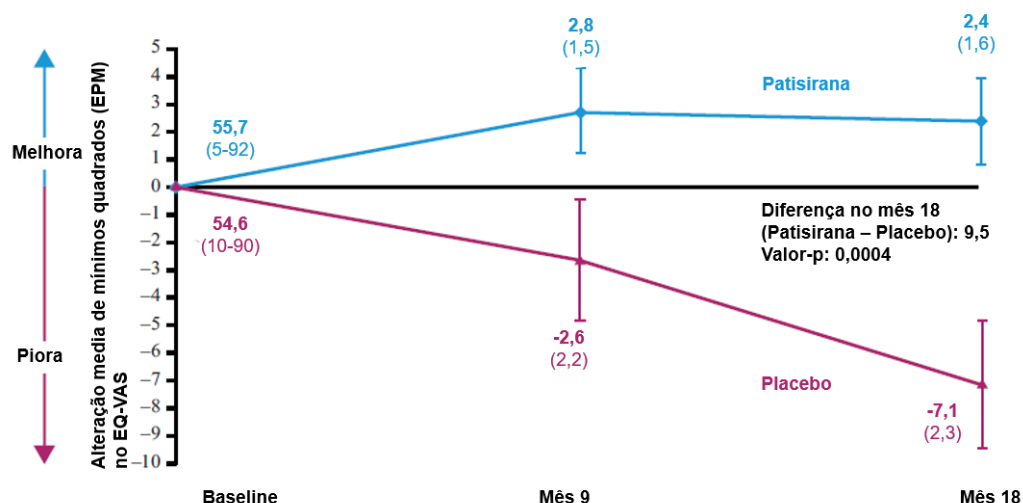


EPM: Erro padrão da média. EQ-5D-5L: EuroQoL 5- dimensions 5-levels

Adaptado de Obici et al. (2020) (88)

Essa tendência foi semelhante na análise com EQ-VAS em que o escore dos pacientes com patisirana melhorou (mudança MMQ +2,4 pontos), enquanto o grupo placebo apresentou piora (mudança MMQ -7,1 pontos) (Figura 22) (88).

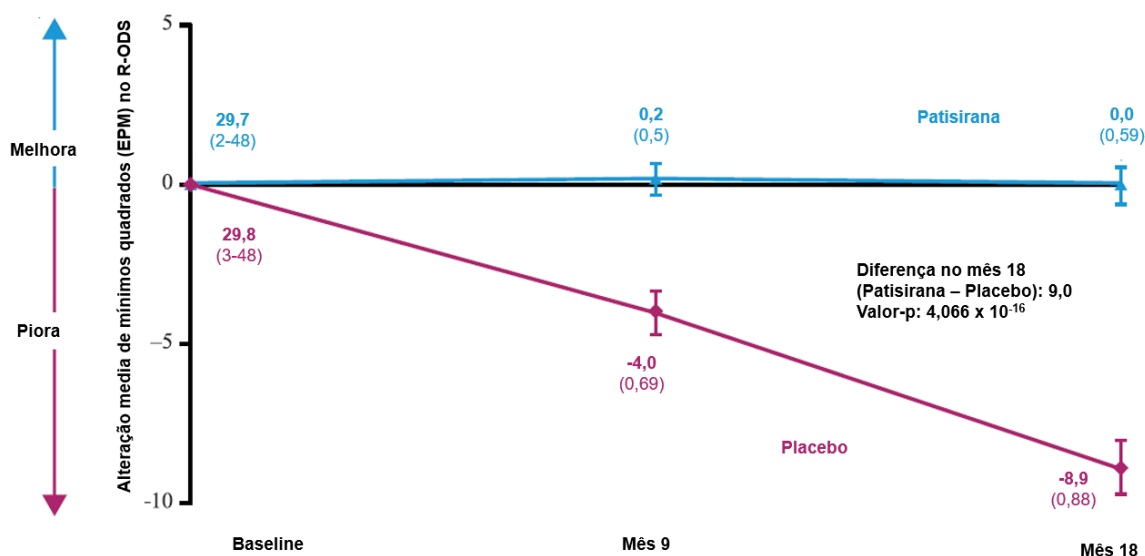
Figura 22. Alteração EQ-VAS no estudo APOLLO na população com intenção de tratar



EPM: Erro padrão da média. EQ-VAS: *EuroQoL visual analog scale*.
Adaptado de Obici et al. (2020) (88)

Na linha de base, as respostas obtidas nos dois grupos indicavam dificuldade substancial em executar a maioria das atividades diárias. No décimo oitavo mês, o escore total de R-ODS indicou benefício significativo de patisirana versus placebo, com diferença no MMQ em relação à linha de base de +9 pontos (média de erro padrão 1,0; IC de 95%; 7,0, 9,0 $p = 4,07 \times 10^{-16}$) (Figura 23) (88).

Figura 23. Avaliação R-ODS no estudo APOLLO



EPM: Erro padrão da média. R-ODS: *Rasch-built Overall Disability Scale*.
Adaptado de Obici et al. (2020) (88)

Por fim, a avaliação com escore COMPASS-31 indicou que os pacientes tratados com patisirana apresentaram redução significativa na pontuação da função autonômica em comparação aos pacientes que foram tratados com placebo (diferença MMQ -7,5; IC

95%: -11,9, -3,2; $p = 0,0008$). Foi observada melhora em todos os domínios avaliados pelo COMPASS-31 para os pacientes tratados com patisirana (88).

Yamashita et al. (2020) avaliou a eficácia e segurança na subpopulação de pacientes japoneses que participaram do estudo APOLLO. Ao total, 16 japoneses receberam patisirana (0,3 mg/kg) ou placebo uma vez a cada três semanas por 18 meses. Semelhantemente o que foi constatado na população geral do ensaio clínico de fase 3, a patisirana melhorou significativamente o escore mNIS+7 comparado com o placebo na subpopulação japonesa. O tratamento com patisirana também demonstrou benefícios na qualidade de vida, força motora, velocidade de marcha, estado nutricional e sintomas autonômicos em relação ao placebo ao final do acompanhamento do estudo. Ademais, o medicamento foi bem tolerado entre os pacientes japoneses, com a maioria dos eventos adversos sendo considerados leves ou moderados (91).

Desfechos exploratórios

As mudanças no escore PND após 18 meses de acompanhamento também favoreceram a patisirana. Um total de 73% dos pacientes apresentou estabilização (65%) ou melhora (8%) do escore PND, enquanto para o grupo placebo, apenas 30% apresentaram estabilização, sem nenhuma melhora apresentada. Entre os pacientes que apresentaram piora após 18 meses, apenas 17% do grupo patisirana apresentaram piora em mais de um nível, comparado a 50% no grupo placebo.

Solomon et al. (2019) (89) avaliou o efeito do tratamento com patisirana na função e estrutura cardíaca do estudo APOLLO. Dos 225 participantes do ensaio de fase 3, 126 (56%) encaixaram nos critérios de inclusão para subpopulação cardíaca, nos quais 36 (28,6%) receberam placebo e 90 receberam patisirana (71,4%) (89).

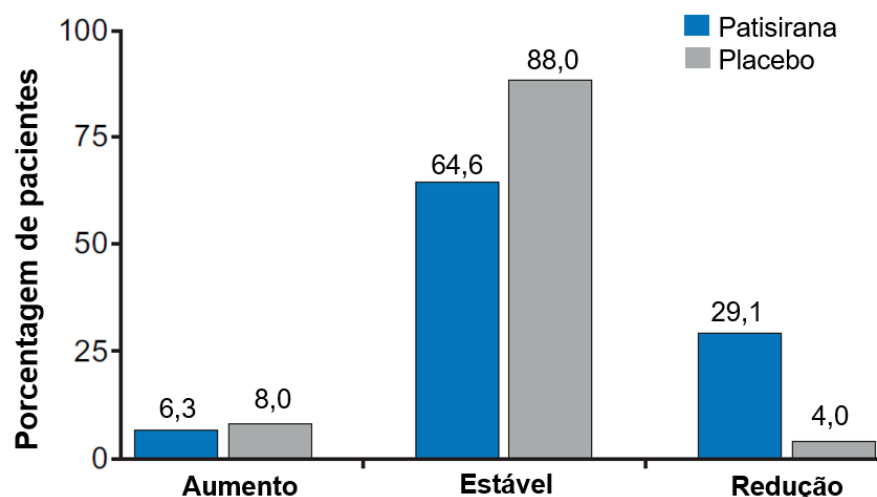
Na subpopulação cardíaca, houve uma redução na espessura média da parede do ventrículo esquerdo (VE) (diferença MMQ $\pm$ SEM, $-0,9 \pm 0,4$ mm; $P = 0,017$) no grupo patisirana em comparação com o placebo e a correspondente redução foi também observada na espessura da parede do septo ventricular, espessura da parede e espessura relativa da parede (89).

O grupo de participantes tratados com patisirana apresentou redução na deformação longitudinal global ($-1,4\% \pm 0,6\%$, $P=0,015$), aumento do débito cardíaco ($0,38 \pm 0,19$ L/min, $P=0,044$) e volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) ($8,31 \pm 3,91$ mL, $P=0,036$). O efeito do tratamento com patisirana nesses parâmetros ecocardiográficos foram observados durante os 18 meses de acompanhamentos (89).

Uma maior proporção de pacientes tratados com patisirana apresentou uma redução na espessura média da parede do VE >2 mm em comparação com placebo (29,1% versus

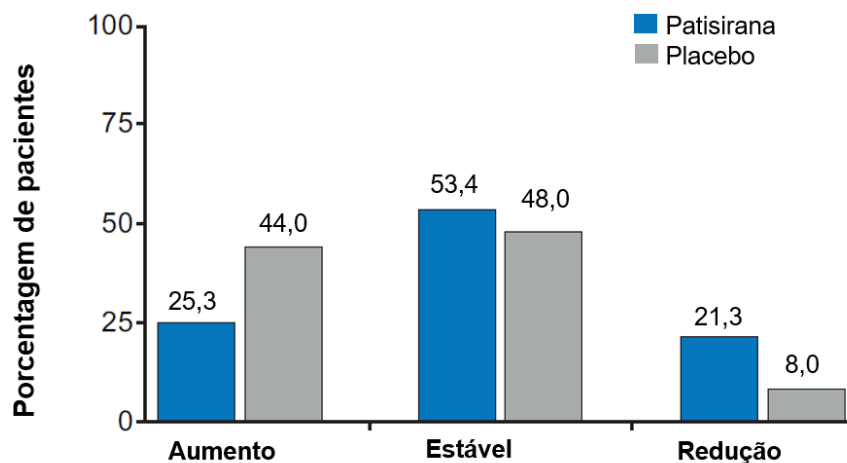
4,0%) e uma queda absoluta da deformação longitudinal global de > 2% (indicando melhora em função) em comparação com placebo (21,3% versus 8,0%), enquanto uma proporção menor de pacientes no grupo patisirana teve um aumento absoluto (indicando piora na função) de >2% em 18 meses (25,3% versus 44,0% no braço placebo).

Figura 24. Espessura média da parede do ventrículo esquerdo da subpopulação cardíaca do estudo APOLLO



Aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo: >2 mm aumento da linha de base até o mês 18. Redução da espessura da parede do ventrículo esquerdo: >2 mm redução da linha de base até o mês 18. Adaptado de Solomon et al. (2018) (89)

Figura 25. Deformação longitudinal global subpopulação cardíaca do estudo APOLLO



Aumento da tensão longitudinal global >2 mm aumento da linha de base até o mês 18. Redução da tensão longitudinal global: >2 mm redução da linha de base até o mês 18. Adaptado de Solomon et al. (2018) (89)

A análise *post hoc* de Minamisawa et al. (2019) (90) avaliou associação do tratamento com patisirana e a deformação regional do miocárdio do VE em pacientes com manifestação cardíaca da amiloidose ATTRh que participaram do estudo fase 3 APOLLO. Na subpopulação cardíaca, a patisirana melhorou a deformação longitudinal global do VE

(diferença MMQ, 1,4% [0,6%]; IC 95% 0,3%-0,5%; P = 0,02) em comparação com placebo aos 18 meses. O grupo placebo apresentou deterioração na deformação longitudinal global do VE e na deformação longitudinal regional (a redução absoluta indica piora da função sistólica) aos 18 meses, enquanto o grupo patisirana demonstrou resultados de estabilidade nessas variáveis (90).

Segurança

No geral, 97% dos pacientes em cada grupo do ensaio clínico reportaram eventos adversos, sendo a maioria classificado com gravidade leve ou moderada. A frequência de eventos adversos graves foi de 28% no grupo patisirana e 36% no grupo placebo e de eventos adversos sérios 36% e 40%, respectivamente. Eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento foram mais frequentes no grupo placebo (14%) do que no grupo patisirana. As mortes ocorreram em maior frequência no grupo placebo (8%) comparada a patisirana (5%), ocasionadas primariamente por eventos cardiovasculares e consistentes com o que se espera para pacientes com amiloidose ATTRh. Eventos adversos comuns que ocorreram mais frequentemente no grupo patisirana em relação ao placebo incluíram edema periférico (30% patisirana; 22% placebo) e reações relacionadas a infusão (19% patisirana; 9% placebo). Não foram reportadas reações relacionadas a infusão graves ou sérias e sua frequência diminuiu ao longo do tempo de tratamento. Patisirana não esteve relacionada a nenhuma alteração laboratorial clinicamente relevante, incluindo contagem de plaquetas e de indicadores das funções renal e hepática (87).

5.3.4. Análise *post-hoc* dos estudos APOLLO e OLE fase 2

5.3.4.1. Métodos

Lin et al (2020) (92) conduziram uma análise *post hoc* com resultados dos ensaios clínicos OLE fase 2 e APOLLO. Duas análises foram realizadas: a primeira avaliou a segurança e farmacodinâmica do tratamento de patisirana em monoterapia e em associação com estabilizador de TTR, utilizando os dados do OLE fase 2; e a segunda avaliou a segurança e eficácia de patisirana em pacientes que fizeram uso prévio de estabilizador de TTR (tafamidis ou diflunisal), utilizando dados do estudo APOLLO. É importante destacar que aproximadamente um terço dos pacientes do APOLLO usou previamente tafamidis e que a maioria (62,2%) descontinuou o tratamento para poder participar do estudo APOLLO e aproximadamente um terço (31,3%) descontinuou devido à progressão da doença.

Do ensaio clínico OLE fase 2, foram analisados os desfechos de ocorrência de eventos adversos e eventos adversos e a redução de TTR sérico. Do estudo APOLLO, analisaram-se as alterações no escore mNIS+7 e Norfolk QOL-DN após 18 meses de acompanhamento.

5.3.4.2. Resultados

Estudo OLE fase 2: pacientes com uso concomitante de estabilizador de TTR

Dos 27 participantes de estudo OLE fase 2, sete (25,9%) não fizeram uso prévio de estabilizador de tetrâmero TTR (grupo patisirana monoterapia), treze (48,1%) receberam patisirana em associação com tafamidis e sete (25,9%) receberam patisirana com diflunisal. Grande parte dos pacientes dos três grupos de tratamento apresentaram EA classificados com intensidade de leve ou moderada. Eventos adversos sérios foram reportados em dois (28,6%), quatro (30,8%) e um (14,3%) dos indivíduos que trataram com patisirana em monoterapia, patisirana com tafamidis e patisirana com diflunisal, respectivamente.

A variação percentual dos níveis séricos TTR do baseline ao longo de 24 meses foi semelhante entre os grupos. Grupo patisirana monoterapia (-88,4% [-91,1 a -65,0]), concomitante com tafamidis (-79,9% [-93,3 a -74,4]) e concomitante a diflunisal (-84,1% [-90,4 a -70,7]).

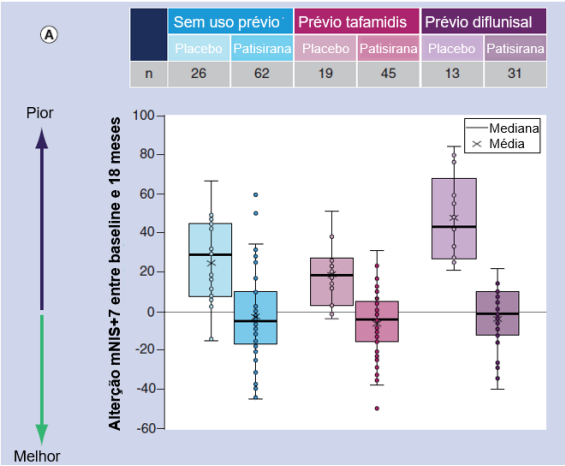
Estudo APOLLO: pacientes com uso prévio de estabilizador de TTR

Dos 225 participantes do estudo APOLLO, 106 (47,1%) não fizeram uso prévio de estabilizadores de TTR, 74 (32,9%) reportaram uso prévio de tafamidis e 45 (20,0%) utilizaram previamente o diflunisal.

Quanto à segurança e tolerabilidade do tratamento com patisirana, a maior parte dos pacientes apresentaram EA de gravidade leve a moderada. O EA mais comumente relatados em todos os grupos avaliados (sem uso prévio de estabilizador de TTR, uso prévio de tafamidis e uso prévio de diflunisal) foi diarreia (47,2%, 25,7%, 33,3%, respectivamente) e edema periférico (33,3%, 17,6%, 28,9%, respectivamente).

Quanto à eficácia, foi observado que a alteração média de mNIS+7 da linha de base ao longo de 18 meses apresentou uma tendência consistente, demonstrando uma estabilização média ou melhora em todos os grupos tratados com patisirana e uma deterioração para os grupos tratados com placebo. A alteração média entre patisirana e placebo foi de -3,4 (DP 21,0) e 24,9 pontos para pacientes sem estabilizador de TTR prévio, -6,3 (DP 16,2) e 17,5 pontos (DP 12,7) para pacientes com tafamidis prévio, e -2,8 (DP 14,9) e 51,4 pontos (DP 22,6) para pacientes com diflunisal prévio (Figura 26).

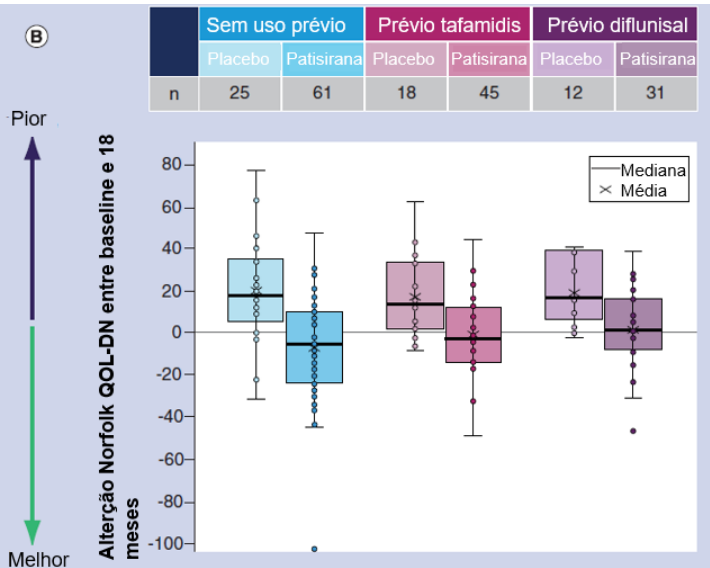
Figura 26. Alteração mNIS+7 no APOLLO de acordo com uso prévio de estabilizador de tetrâmero entre baseline e mês 18



mNIS+7: Modified Neuropathy Impairment Score.
Adaptado de Lin et al. (2020) (92)

Uma tendência similar foi observada na alteração média de Norfolk QoL-DN entre o baseline e mês 18 (Figura 27). A diferença média entre patisirana e placebo foi de -6,5 (DP 24,3) e 19,7 pontos (DP 23,7) para pacientes sem estabilizador de TTR prévio, -0,9 (DP 17,6) e 17,9 pontos (DP 20,2) para tafamidis prévio, e -2,1 (DP 19,1) e 25,2 pontos (DP 15,5) para diflunisal prévio.

Figura 27. Alteração Norfolk QoL-DN no APOLLO de acordo com uso prévio de estabilizador de tetrâmero entre baseline e mês 18



Norfolk QoL-DN: Quality of Life-Diabetic Neuropathy
Adaptado de Lin et al. (2020) (92)

Frente à estes resultados, os autores discutem e concluem que os dados do estudo APOLLO indicam que a eficácia e segurança de patisirana não é afetada pelo uso prévio de estabilizador de TTR e que; portanto, pacientes que precisem descontinuar o uso destes medicamentos devido à progressão da doença ou por outros fatores, poderão ter sua polineuropatia e qualidade de vida estabilizadas ou melhoradas pela troca do tratamento pela patisirana.

5.3.5. Extensão do estudo clínico APOLLO e OLE fase 2 (NCT02510261)

5.3.5.1. Métodos

Ao final do estudo de fase 3, foi conduzido um estudo multicêntrico de extensão aberta, o OLE fase 3 (NCT02510261) em 24 de setembro de 2018. Os pacientes foram elegíveis para a extensão, caso tivessem tolerado o medicamento e completado o ensaio clínico de APOLLO fase 3, tanto no grupo patisirana como no grupo placebo, ou estudo de OLE fase 2 (grupo patisirana) (Tabela 11) (60).

Tabela 11. Características clínicas e demográficas da linha de base dos pacientes no APOLLO OLE

Características	APOLLO- Placebo (n=49)	APOLLO- Patisirana (n=137)	Fase 2 OLE- Patisirana (n=25)	Global OLE Total (n=211)
Idade média (anos)	63,5 (11,0)	61,0 (12,1)	58,5 (15,1)	61,3 (12,3)
Sexo				
Feminino	12 (24%)	35 (26%)	8 (32%)	55 (26%)
Masculino	37 (76%)	102 (74%)	17 (68%)	156 (74%)
Etnia (%)¹				
Asiático	14 (29%)	23 (17%)	0	37 (18%)
Preto	0	4 (3%)	0	4 (2%)
Branco	34 (69%)	107 (78%)	25 (100%)	166 (79%)
Outro	0	1	0	1 (<1%)
>1 raça	0	2	0	2 (1%)
Dados faltantes	1 (2%)	0	0	1 (<1%)
Região demográfica (%)				
América do Norte	5 (10%)	34 (25%)	1 (4%)	40 (19%)
Europa Ocidental	26 (53%)	61 (45%)	23 (92%)	110 (52%)
Outras regiões	18 (37%)	42 (31%)	1 (4%)	61 (29%)
Europa Oriental	2 (4%)	10 (7%)	0	32 (15%)
Ásia	12 (24%)	20 (15%)	0	32 (15%)
América do Sul e Central	4 (8%)	12 (9%)	1 (4%)	17 (8%)
Tempo do diagnóstico (anos)				
Até entrada no APOLLO OLE	2,8 (2,0-5,4)	3,0 (2,1-4,2)	4,8 (4,0-5,6)	3,4 (2,2-5,0)
Tempo até a primeira dose de patisirana	2,9 (2,1-5,5)	1,4 (0,6-2,7)	2,7 (1,9-3,5)	2,1 (1,0-3,5)
Genótipo TTR (%)				
Val30Met	24 (49%)	56 (41%)	18 (72%)	98 (46%)
Não-Val30Met	25 (51%)	81 (59%)	7 (28%)	113 (54%)
Uso concomitante de estabilizador de tetrâmero (%)³	2 (4%)	0	13 (52%)	15 (7%)
Escore de PND (%)				
0: Sem sintomas	0	1 (1%)	0	1 (<1%)
I: Deambulação preservada, distúrbios sensoriais	7 (14%)	32 (23%)	10 (40%)	49 (23%)

II: Comprometimento da deambulação sem necessidade de muleta ou bengala	9 (18%)	36 (26%)	13 (52%)	58 (27%)
III A/B: Deambulação com uma/duas muletas ou bengalas	25 (51%)	60 (44%)	2 (8%)	87 (41%)
IV: Confinado a cadeira de rodas ou acamado	8 (16%)	8 (6%)	0	16 (8%)
Escore NIS⁴	81 (46-116)	61 (27-92)	23 (14-54)	62 (27-93)
mNIS+7⁵	94 (76-136)	71 (39-105)	40 (26-57)	76 (40-108)
Escore Norfolk QoL-DN	78 (54-91)	55 (30-84)	NA	60 (35-85)
R-ODS²	18 (10-30)	31 (20-41)	39 (30-45)	29 (18-40)
Teste de caminhada de 10 metros	0,6 (0,2-0,8)	0,9 (0,5-1,2)	1,3 (1,0-1,5)	0,8 (0,5-1,2)
COMPASS-31	36 (19-45)	23 (11-37)	11 (6-24)	24 (11-40)
IMC modificado – kg/m² x albumina (g/L)	864 (721-1007)	982 (841-1104)	974 (916-1095)	964 (813-1094)
New York Heart Association classification				
I: Sem sintomas				
II: Sintomas com atividade física ordinária	22 (45%)	67 (49%)	19 (76%)	108 (51%)
III: Sintomas com atividade física que ordinária menor	21 (43%)	59 (43%)	4 (16%)	84 (40%)
IV: Sintomas em repouso	2 (4%)	2 (1%)	0	4 (2%)
NT-proBNP, pg/mL	868 (257-2269)	375 (132-1147)	166 (32-307)	376 (132-1378)
Exposição a patisirana no APOLLO OLE				
Meses de exposição a patisirana	17,2 (8,8; 1,3-33,8)	19,8 (7,0; 1,3-39,0)	30,5 (2,1; 23,0-34,5)	20,5 (8,0; 1,3-39,0)
Número de doses cumulativas administradas	1167	3784	1054	6005

Os dados são a média (SD; intervalo), n (%) ou mediana (IQR). COMPASS-31 = Pontuação Composta de Sintomas Autonômicos 31. mNIS+7= modified Neuropathy Impairment Score+7. NIS = Neuropathy Impairment Score. Norfolk QOL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy. NT-proBNP= Peptídeo Natriurético N-Terminal Tipo-B. OLE=extensão de rótulo aberto. R-ODS= Rasch-built Overall Disability Scale. TTR=transtirretina. NA=não aplicável. ¹A etnia foi relatada pelos pacientes. ²Uso de tafamidis ou diflunisal por pelo menos 2 semanas no primeiro mês após a primeira dose no OLE global. ³Primeira dose de patisirana no estudo pai (APOLLO-patisirana e grupos OLE fase 2), ou no estudo OLE global (grupo APOLLO-placebo).

Adaptado de Adams et al. (2020) (60)

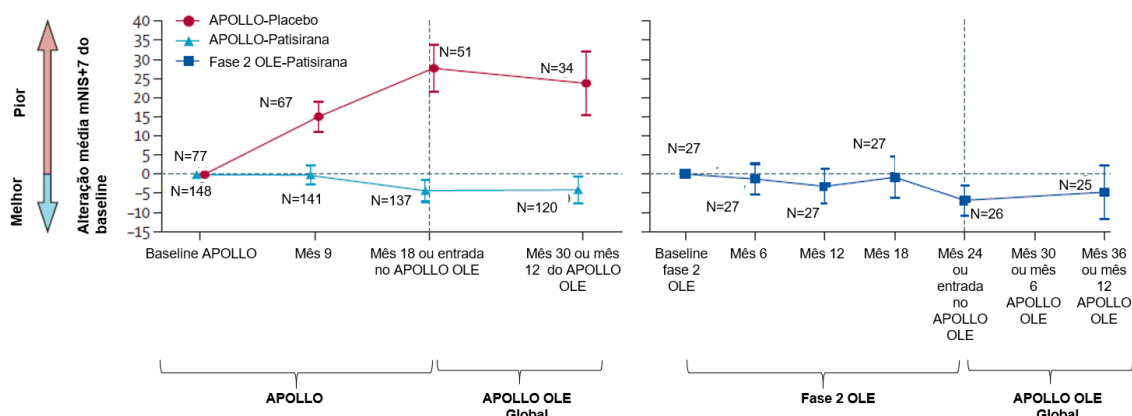
5.3.5.2. Resultados

População

Ao final de 12 meses de acompanhamento, foi possível avaliar a eficácia em 189 (90%) dos 211 participantes do estudo de extensão, dos quais 126 vieram do grupo patisirana e 38 do grupo placebo do estudo APOLLO e 25 indivíduos eram provenientes grupo patisirana do estudo OLE fase 2 (60).

Foi observado que aos 12 meses do acompanhamento no período de extensão, a melhora na polineuropatia proporcionada pela patisirana no escore mNIS+7 foi sustentada, a partir da linha de base dos estudos anteriores em relação ao tratamento no OLE fase 3 (alteração média APOLLO-patisirana -4,0, IC95% -7,7 a -0,3; fase 2 OLE patisirana -4,7, IC95% -11,9 a 2,4) (Figura 28) (60).

Figura 28. Alteração desfecho mNIS+7 durante os estudos anteriores e APOLLO OLE global



Adaptado de Adams et al. (2020) (60)

Notou-se que a melhoria na qualidade de vida por meio Norfolk QoL-DN foi mantida no grupo APOLLO-patisirana no OLE em 12 meses em relação à linha de base do estudo APOLLO (alteração média -3,9, IC95% -8,1 a 0,3) (60).

Além disso, a melhora da função autonômica foi sustentada no grupo APOLLO-patisirana (alteração média -4,0, IC 95%, -6,9 a -1,1) e estabilização para o grupo OLE fase 2 patisirana (+0,1, IC95% -4,2 a 4,4), avaliada pelo COMPASS-31 (60).

Em relação à linha de base dos estudos anteriores, a maioria dos pacientes no APOLLO-patisirana e OLE fase 2-patisirana apresentaram melhora ou estabilidade do escore PND no OLE fase 3 ao final de 12 meses. Pacientes do grupo APOLLO-placebo demonstraram estabilidade ou melhora nos escores de PND no OLE fase 2 após receberem tratamento de patisirana (60).

Funções clínicas e parâmetros funcionais, incluindo teste de caminhada de 10 metros e força apresentaram melhora ou estabilidade no estudo OLE fase 3 ao final de 12 meses de acompanhamento com os três grupos em tratamento com patisirana (60).

Quanto à segurança observada no estudo OLE fase 3, verificou-se que 204 (97%) dos 211 pacientes reportaram eventos adversos. A maioria desses foram classificados com grau leve ou moderado (60).

Esses resultados evidenciam um benefício sustentado do tratamento com patisirana a longo prazo e ressaltam a necessidade de tratamento precoce, uma vez que o valor médio do mNIS+7 dos pacientes inicialmente tratados com placebo não atingiram os níveis dos pacientes que já vinham sendo tratados com patisirana ao longo dos 18 meses do estudo APOLLO.

5.3.6. Revisões sistemáticas da literatura

As duas revisões sistemáticas da literatura incluídas possuíam data de busca anterior à busca realizada para a composição das evidências científicas deste dossiê. Dessa

forma, as revisões serão comentadas de forma breve, já que os estudos clínicos incluídos em ambas são descritos em detalhe nas seções anteriores.

5.3.6.1. *Gutiérrez et al. (2018)*

Gutiérrez et al. (2018) (93) desenvolveram uma revisão sistemática com intuito de analisar os tratamentos disponíveis para ATTR, de modo a avaliar eficácia e segurança das alternativas. Gutiérrez et al. (2018) selecionaram os estudos com base nos critérios de eficácia e segurança em estudos conduzidos em humanos, estudos que incluíam tratamento até mesmo os que estavam em fase de pesquisa e estudos com dez ou mais pacientes. Buscas sistemáticas foram realizadas nas bases de dados do PubMed, Cochrane Library e EMBASE até setembro de 2017.

Ao final 21 estudos foram selecionados, 12 estudos relacionados ao medicamento tafamidis foram incluídos, quatro estudos relacionados ao diflunisal, seis estudos relacionados a alternativas terapêuticas, sendo dois relacionados ao transplante de fígado, dois a patisirana e dois de diferentes alternativas terapêuticas.

Por fim, os autores relataram que não foram encontradas evidências suficientes para demonstrar superioridade entre as alternativas orais disponíveis, diflunisal e tafamidis para o tratamento de amiloidose ATTRh.

5.3.6.2. *Jennings et al. (2021)*

Jennings et al. (2021) conduziram revisão sistemática para coletar evidências sobre a eficácia dos tratamentos farmacológicos e *gene-based* para doenças neuropatias hereditárias periféricas.

Buscas sistemáticas foram realizadas na Registros de Ensaios Controlados da Cochrane Central (CENTRAL), Registro Especializado do Grupo de Doenças Neuromusculares da Cochrane (EudraCT), Registro Internacional de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (ICTRP), Centro de Base de Dados de Revisões e Divulgações (CRD) e PUBMED.

Como critério de inclusão foram considerados estudos envolvendo pacientes com doenças geneticamente confirmadas mutações em genes conhecidos. Participantes com qualquer nível de gravidade, idade de início e nível de penetrância de características fenotípicas foram incluídos.

Ao total, foram selecionados 34 estudos, sendo seis ensaios clínicos randomizados, analisando quatro diferentes alternativas terapêuticas: tafamidis, diflunisal, patisirana e inotersena; e cinco estudos não randomizados de patisirana, tafamidis e revusirana. Ao final foi observado que patisirana, tafamidis, inotersena e revusirana demonstraram benefício clínico significativo em ensaios clínicos de alta qualidade.

5.4. Evidências adicionais

5.4.1. Estudo de comparação indireta de patisirana versus tafamidis

5.4.1.1. Métodos

Planté-Bordeneuve et al. (2018) (96) conduziram um estudo de comparação indireta para comparar a eficácia de tafamidis e patisirana no tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia. Para tal, foi realizada uma revisão sistemática da literatura para identificar publicações de ensaios controlados randomizados de tafamidis. O método padrão de Bucher em pares foi utilizado para comparação indireta entre os estudos. Esse método compara a magnitude do efeito de tratamento em cada ensaio por meio da avaliação das diferenças entre o tratamento e o placebo (96).

Desfechos foram extraídos para análise caso fossem quantificados tanto pelo ensaio clínico APOLLO como pelos ensaios com tafamidis. Tais desfechos foram *Neuropathy Impairment Score Lower Limb* (NIS-LL), resposta NIS-LL, alteração média de Norfolk QoL-DN e alteração em IMCm desde a linha de base até o décimo oitavo mês em comparação com placebo (96).

5.4.1.2. Resultados

Ao final da revisão sistemática, foram identificadas 18 publicações de estudos clínicos de fase 2/3 de tafamidis, chamado Fx-005. A Tabela 12 apresenta as características demográficas e da doença dos participantes do estudo Fx-005 de tafamidis e APOLLO de patisirana. Foram observadas diferenças entre os estudos quanto a idade da população, gravidade da neuropatia na linha de base, tipo de mutação e uso prévio de farmacoterapia de amiloidose ATTRh (96).

Tabela 12. Características clínicas e demográficas de pacientes nos ensaios APOLLO e Fx-005

Características	Patisirana APOLLO (n=225)	Tafamidis Fx-005 (n=125)
Idade média (anos)		
Grupo intervenção	59,6	39,8
Grupo placebo	62,2	38,4
Sexo masculino (%)		
Grupo intervenção	73,6	50,0
Grupo placebo	75,3	42,6
Val30Met (%)		
Grupo intervenção	37,8	100,0
Grupo placebo	51,9	100,0
Duração da doença, média (DP) (meses)		
Grupo intervenção	28,7 (39,1)	47,0 (48,4)
Grupo placebo	31,2 (38,9)	34,7 (32,9)
Pacientes estágio PAF 1 (%)		
Grupo intervenção	45,3	100,0 ¹
Grupo placebo	48,1	100,0 ¹
Pacientes estágio PAF 2 (%)		

Grupo intervenção	54,7	0
Grupo placebo	50,6	0
Pacientes estágio PAF 3 (%)		
Grupo intervenção	0,0	0,0
Grupo placebo	1,3	0,0
Uso prévio de farmacoterapia amiloidose ATTRh		
Grupo intervenção	52,7	0,0
Grupo placebo	53,2	0,0

¹ Valor presumido com base em: *Tafamidis for Transthyretin Familial Polyneuropathy (TTR-FAP): Evidence Review Group assessment of manufacturer submission for the Advisory Group for National Specialised Services. 2013.*

PAF: Polineuropatia Amiloidótica Familiar; ATTRh amyloidosis: Amiloidose familiar relacionada à transtirretina; DP: Desvio Padrão; Val30Met: Mutação de valina para metionina no aminoácido 30.

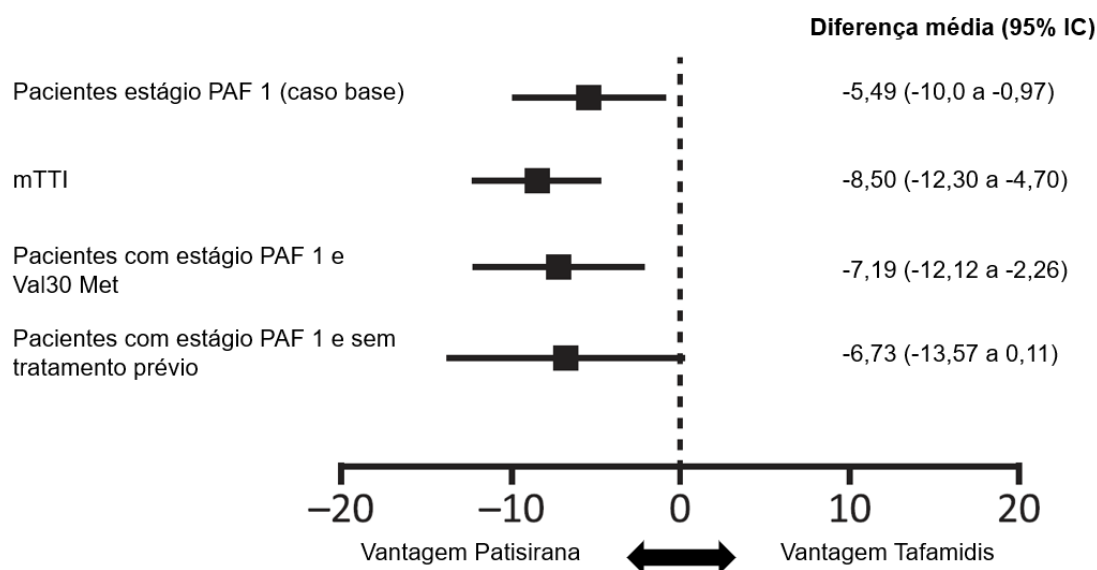
Adaptado de Planté-Bordeneuve (96)

Para avaliar o efeito da gravidade da neuropatia na linha de base, tipo de mutação e uso prévio de farmacoterapia para amiloidose ATTRh sobre a comparação indireta, dados foram coletados de quatro subgrupos do estudo APOLLO: pacientes com doença em estágio 1 (n = 104), todos pacientes (população com intensão de tratar modificada [mITT]), pacientes com doença em estágio 1 e uma mutação Val30Met (n = 44), e pacientes que estavam no estágio 1 e sem tratamento prévio (n = 48) (96).

Os resultados da comparação indireta sugerem que patisirana apresentou benefício superior a tafamidis em relação a todos os desfechos avaliados, com cada grupo de análise e em muitos casos, as diferenças foram estatística e clinicamente significativas (96).

A análise de caso-base indicou que patisirana possui um efeito do tratamento significativamente superior em relação ao tafamidis no NIS-LL, que avalia o grau da polineuropatia dos pacientes em membros inferiores (diferença na alteração média entre linha de base e mês 18 de -5,49; IC95%: -10,1 a -0,97). Esse benefício também foi demonstrado pela análise de sensibilidade, com diferenças significativas observadas no subgrupo de mITT (-8,50; IC95%: -12,30 a -4,70) e PAF estágio 1 com mutação Val30Met (-7,19; IC95%: -12,12 a -2,26) (Figura 29) (96).

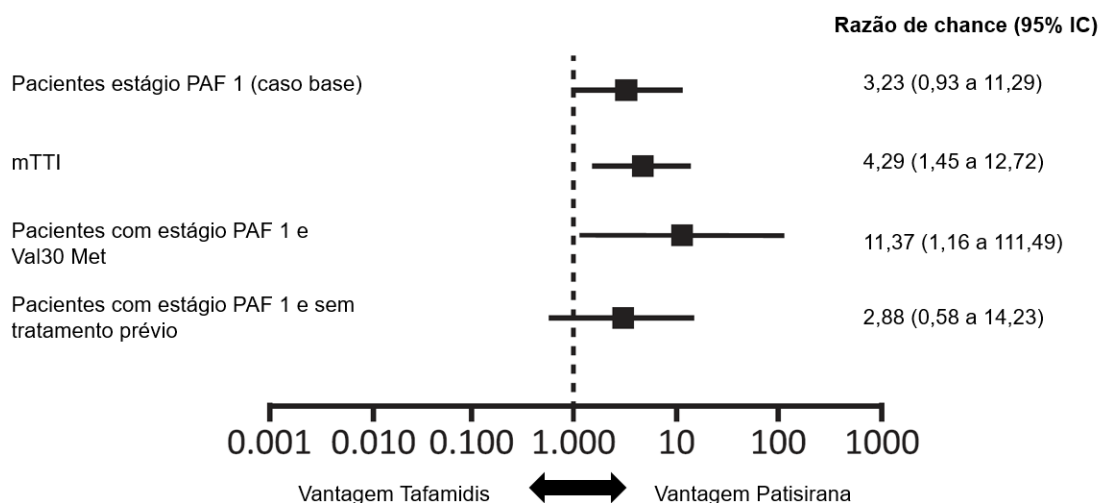
Figura 29. Alteração média escore NIS-LL da comparação entre patisirana e tafamidis.



mTTI: Intenção de tratar modificado. PAF: Polineuropatia amiloidótica familiar. IC: Intervalo de confiança. Adaptado de Planté-Bordeneuve et al. (2018) (96)

Quanto à avaliação da resposta NIS-LL, a análise do caso-base demonstrou uma tendência de efeito do tratamento superior para patisirana em relação ao tafamidis (razão de chance 3,23; IC95%: 0,93 a 11,29). Essa tendência também foi observada em virtude diferença significativa do efeito terapêutico entre patisirana e tafamidis no subgrupo mITT (razão de chance 4,29; IC 95%: 1,45 a 12,72) e PAF estágio 1 com mutação Val30Met (razão de chance de 11,37; IC95%: 1,16 a 111,49). Uma tendência para um efeito do tratamento superior também foi observada em pacientes em estágio 1 e subgrupo sem tratamento prévio (Figura 30) (96).

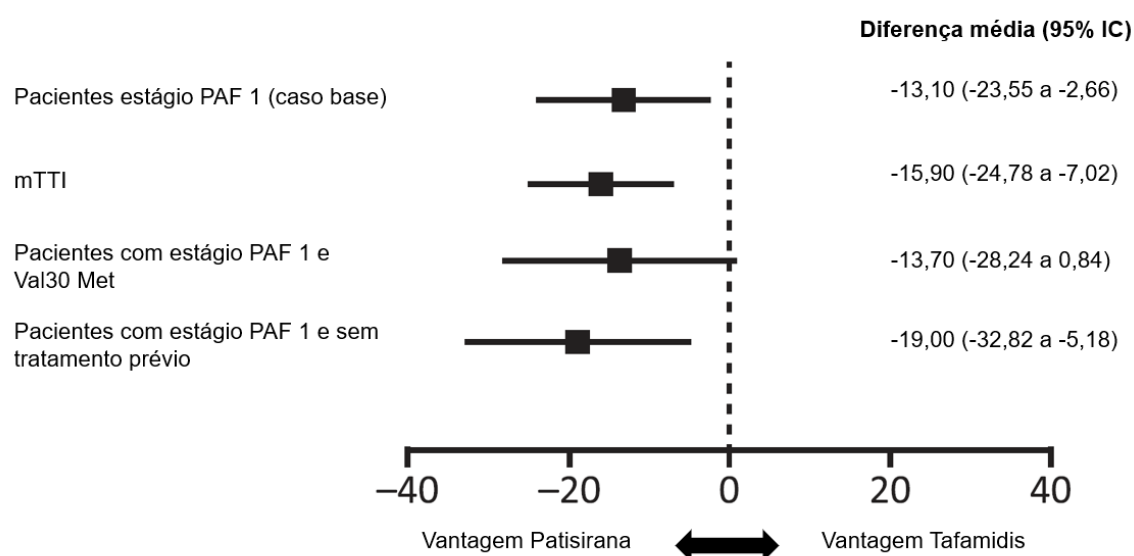
Figura 30. Alteração média na resposta NIS-LL da comparação entre patisirana e tafamidis.



mITT: Intenção de tratar modificado. PAF: Polineuropatia amiloidótica familiar. IC: Intervalo de confiança. Adaptado de Planté-Bordeneuve et al. (2018) (96)

Semelhante aos achados para resposta NIS-LL, a análise do caso-base indicou um efeito do tratamento significativamente superior de patisirana em comparação ao tafamidis para a diferença na alteração média entre linha de base e o mês 18 para a qualidade de vida avaliada pelo questionário Norfolk QoL-DN (-13,10; IC95%: -23,55 a -2,66). Isso também fora observado na análise de sensibilidade subgrupo mITT (-15,90; IC95%: -24,78 a -7,02), e estágio 1 virgens de tratamento (-19,00; IC95%: -32,82 a -5,18). Uma tendência em direção a um maior efeito do tratamento foi observada no estágio 1 com alteração Val30Met (Figura 31) (96).

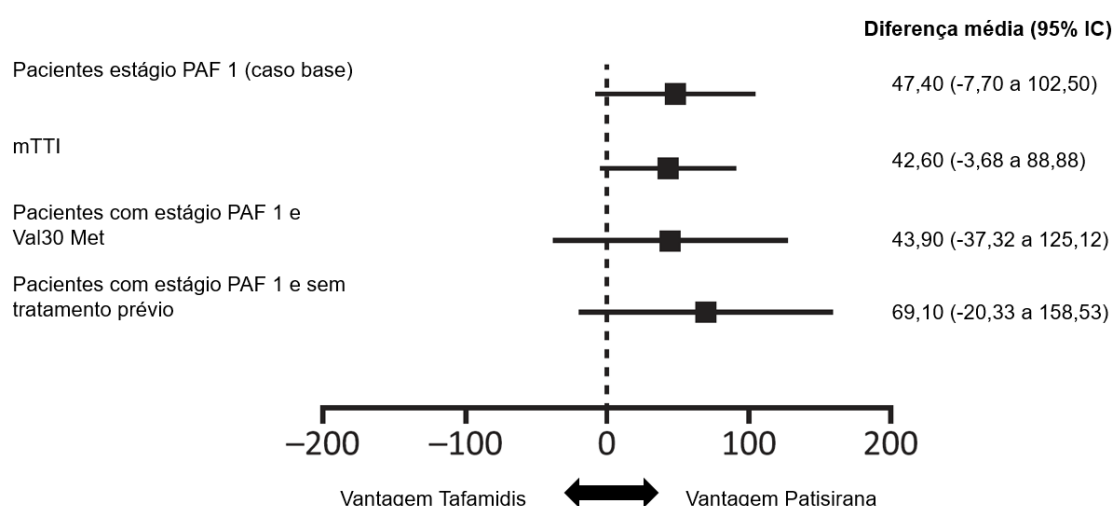
Figura 31. Alteração média no Norfolk QoL-DN da comparação entre patisirana e tafamidis.



mITT: Intenção de tratar modificado. PAF: Polineuropatia amiloidótica familiar. IC: Intervalo de confiança.
Adaptado de Planté-Bordeneuve et al. (2018) (96)

Para o estado nutricional dos pacientes avaliado refletido pelo IMCm, o resultado da análise de caso-base apontou para uma maior tendência no efeito de tratamento da patisirana em comparação com tafamidis para a diferença na mudança média desde a linha de base até o mês 18 (+47; IC 95%: -7,70 para 102,50). Esse resultado foi apoiado pela análise de sensibilidade que apresentou tendências semelhantes em todos os subgrupos, apesar do pequeno tamanho da amostra (Figura 32) (96).

Figura 32. Alteração média no escore IMCm da comparação entre patisirana e tafamidis.



mTTI: Intenção de tratar modificado. PAF: Polineuropatia amiloidótica familiar. IC: Intervalo de confiança. Adaptado de Planté-Bordeneuve et al. (2018) (96)

No geral, esses resultados sugerem que a patisirana tem um benefício superior a tafamidis no tratamento dos pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 1.

5.4.2. Estudos de comparação indireta de patisirana versus inotersena

5.4.2.1. Métodos

Gorevic et al. (2021) (95) conduziram um estudo de comparação indireta para avaliar a eficácia de patisirana e inotersena para tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia. Para tal, foram analisados os estudos de fase 3 APOLLO (patisirana) e NEURO-TTR (inotersena). Os ensaios clínicos apresentaram pequenas diferenças quanto a versão do mNIS+7 utilizado, duração do tempo de acompanhamento e distribuição de certas características de pacientes na linha de base. Essas diferenças foram ajustadas através do cálculo preciso da escala mNIS+7 usada no estudo de inotersena para os pacientes do estudo com patisirana, da interpolação dos dados do estudo APOLLO para se calcular os valores do mNIS+7 e qualidade de vida (Norfolk QOL-DN) aos 15 meses de tratamento e através do balanceamento dos pacientes do estudo APOLLO de modo que as características basais reflitam aquelas dos pacientes do estudo NEURO-TTR.

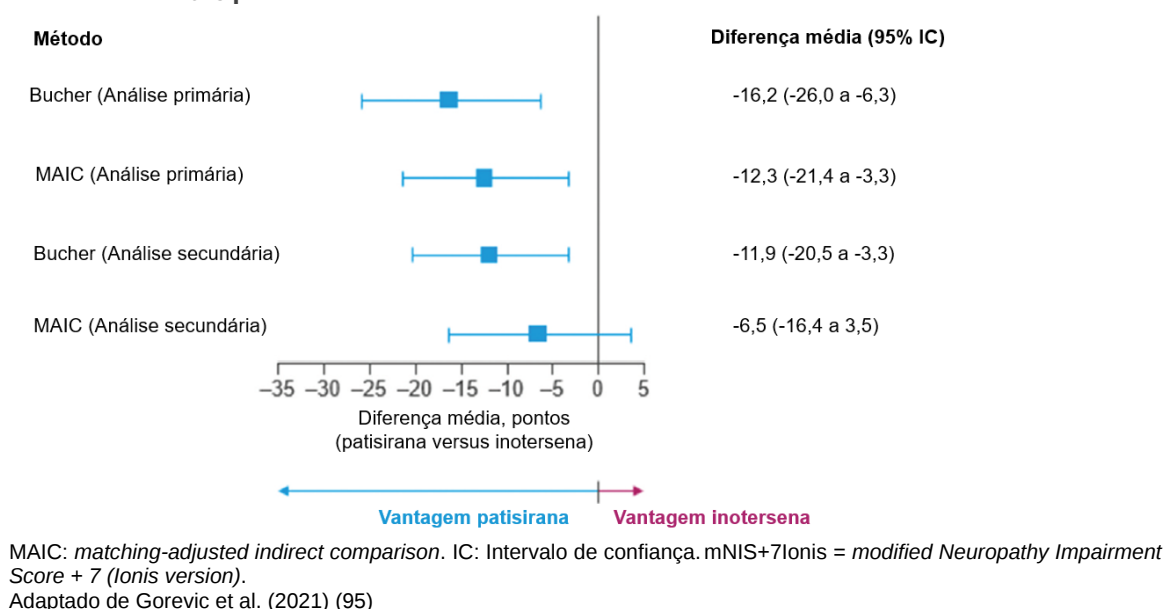
Os métodos estatísticos de comparação indireta de Bucher e MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*, comparação indireta ajustada) foram utilizados para realizar as comparações entre patisirana e inotersena para cada resultado comparando diferenças médias de cada terapia em relação ao placebo obtido nos respectivos ensaios clínicos.

Os desfechos analisados estavam relacionados às manifestações neurológicas da doença e à qualidade de vida que eram comuns a ambos os ensaios. Os resultados utilizados foram mNIS+7_{lonis} (mNIS+7 do ensaio de inotersena foi utilizado como referência para essa análise), Norfolk QOL-DN, IMC e pontuação PND.

5.4.2.2. Resultados

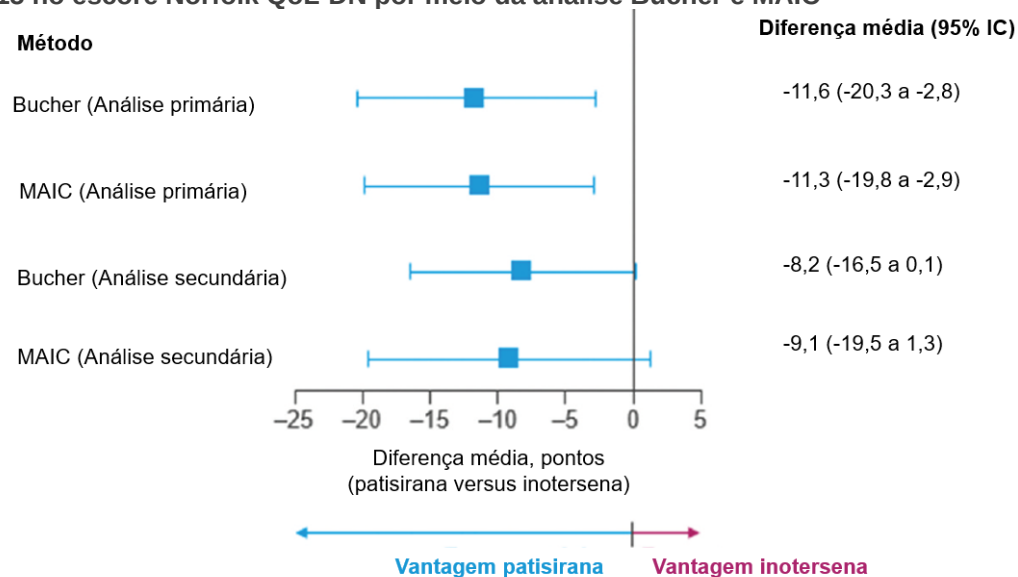
Nas análises primárias de comparação indireta, notou-se que as alterações de mNIS+7_{inos} entre a linha de base e o mês 15 favoreceram a patisirana em comparação com inotersena (-16,2 pontos, $p = 0,001$). Os resultados MAIC também favoreceram a patisirana (-12,3 pontos, $p = 0,007$) (Figura 33), indicando um efeito terapêutico superior de patisirana em relação à inotersena sobre a polineuropatia.

Figura 33. Diferença média entre patisirana e inotersena em relação à linha de base e o mês 15 no mNIS+7_{lonis} por meio da análise Bucher e MAIC



Similarmente, as alterações médias entre a linha de base e o mês 15 para Norfolk QoL-DN também favoreceram patisirana em comparação com inotersena tanto pelo método de Bucher (-11,6 pontos, $p = 0,009$) quanto para MAIC (-11,3, $p = 0,009$) (Figura 34), indicando um efeito terapêutico superior de patisirana em relação à inotersena sobre a qualidade de vida dos pacientes.

Figura 34. Diferença média entre patisirana e inotersena em relação à linha de base e o mês 15 no escore Norfolk QoL-DN por meio da análise Bucher e MAIC

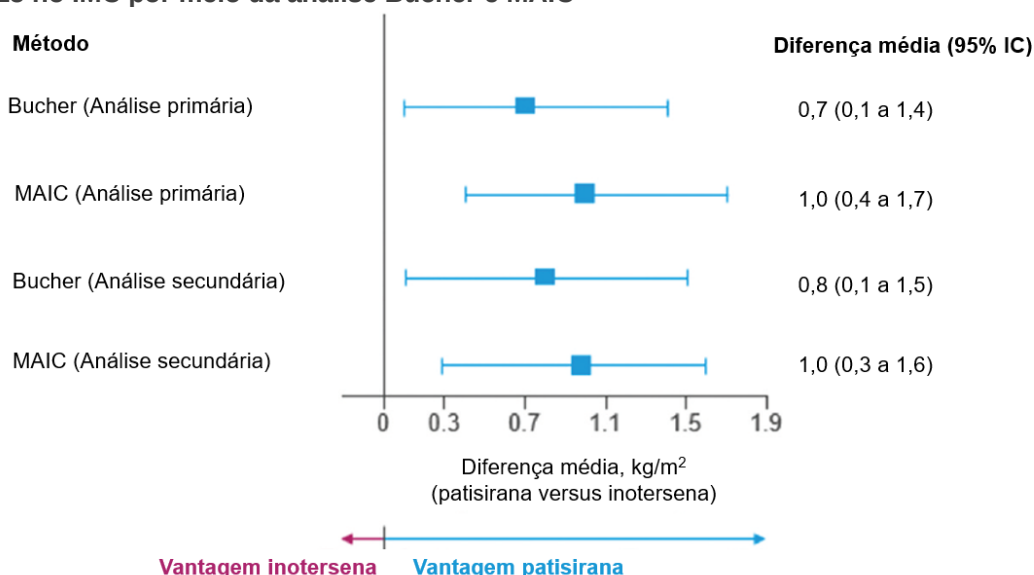


MAIC: *matching-adjusted indirect comparison*. IC: Intervalo de confiança. Norfolk QoL-DN = Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy questionnaire.

Adaptado de Gorevic et al. (2021) (95)

A diferença média no IMC entre a linha de base e o mês 15 também foram favoráveis para patisirana em comparação a inotersena tanto pela análise de Bucher (0,7 kg/m², p = 0,033) quanto para MAIC (1,0 kg/m², p = 0,002) (Figura 35), indicando um efeito terapêutico superior de patisirana em relação à inotersena sobre o estado nutricional dos pacientes.

Figura 35. Diferença média entre patisirana e inotersena em relação à linha de base e mês 15 no IMC por meio da análise Bucher e MAIC

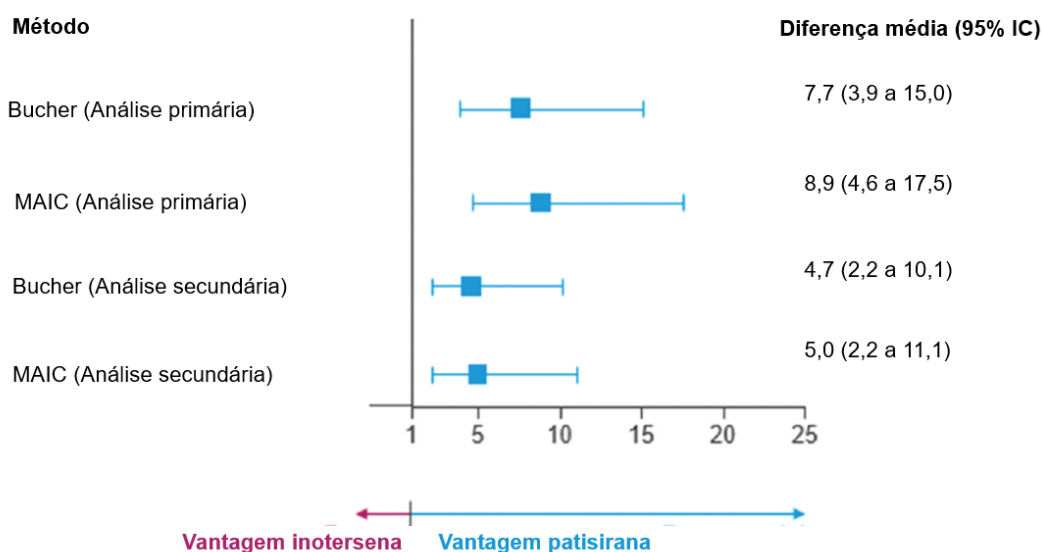


MAIC: *matching-adjusted indirect comparison*. IC: Intervalo de confiança. IMC: Índice de massa corporal

Adaptado de Gorevic et al. (2021) (95)

A proporção de pacientes que tiveram uma melhora ou nenhuma mudança no escore PND foi significativamente maior entre aqueles que receberam patisirana aos 18 meses em comparação com inotersena aos 15 meses tanto no método de Bucher (diferença média = 7,7, $p < 0,001$) quanto no MAIC (diferença média = 8,9, $p < 0,001$) (Figura 36). A razão de risco (*risk ratio*) para manutenção ou melhora do escore PND foi de 2,6 (IC 95%: 1,7-4,0, $p < 0,001$) pelo método de Bucher e 2,3 (IC 95%: 1,6-3,3, $p < 0,001$) pela MAIC.

Figura 36. Diferença média entre patisirana e inotersena em relação à linha de base e mês 15 no escore PND por meio da análise Bucher e MAIC



MAIC: *matching-adjusted indirect comparison*. IC: Intervalo de confiança. PND: *Polyneuropathy Disability Score*
 Adaptado de Gorevic et al. (2021) (95)

No geral, os resultados observados neste estudo de comparação indireta sugerem que a patisirana possui um efeito de tratamento superior a inotersena para desfechos de neuropatia e qualidade de vida em pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia.

5.4.3. Estudo observacional

5.4.3.1. Métodos

Gentile et al. (2021) (97) publicaram um estudo realizado com 18 indivíduos com amiloidose ATTRh com polineuropatia e que estavam sendo tratados com patisirana em duas unidades de saúde na Itália.

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação neurológica, incluindo PND, NIS e Norfolk QoL-DN no início e após seis meses de tratamento. Quinze pacientes foram avaliados após doze meses e nove após dezoito meses. Para esses três itens, também foram registrados dados retrospectivos em todos os pacientes aos seis, doze e dezoito meses antes da linha de base.

5.4.3.2. Resultados

A média de idade dos participantes foi de 59,6 anos (mínimo: 45 e máximo: 75), com diagnóstico de amiloidose ATTRh com polineuropatia 2,6 anos após o início dos primeiros sintomas. Quatro pacientes também estavam em tratamento com tafamidis, devido à má resposta, a patisirana foi iniciada sem a retirada de tafamidis.

Quanto ao escore PND, o resultado obtido no último mês de acompanhamento foi o mesmo encontrado na linha de base, exceto por três pacientes que apresentaram melhora e dois tiveram piora do quadro.

A média do NIS apresentou uma piora progressiva nos 18 meses antes do início de patisirana, sendo 70,2 no início do estudo. Este parâmetro continuou a piorar após os primeiros seis meses de tratamento em quinze dos dezoito pacientes (média NIS de 70,9) e isso persistiu após dezoito meses em onze indivíduos (média NIS de 68). Globalmente, 38,8% (7/18) dos pacientes apresentaram melhora no escore NIS, 33,3% (6/18) permaneceram estáveis e 27,7% (5/18) apresentaram piora do quadro. Resultados similares também foram encontrados na NIS-LL.

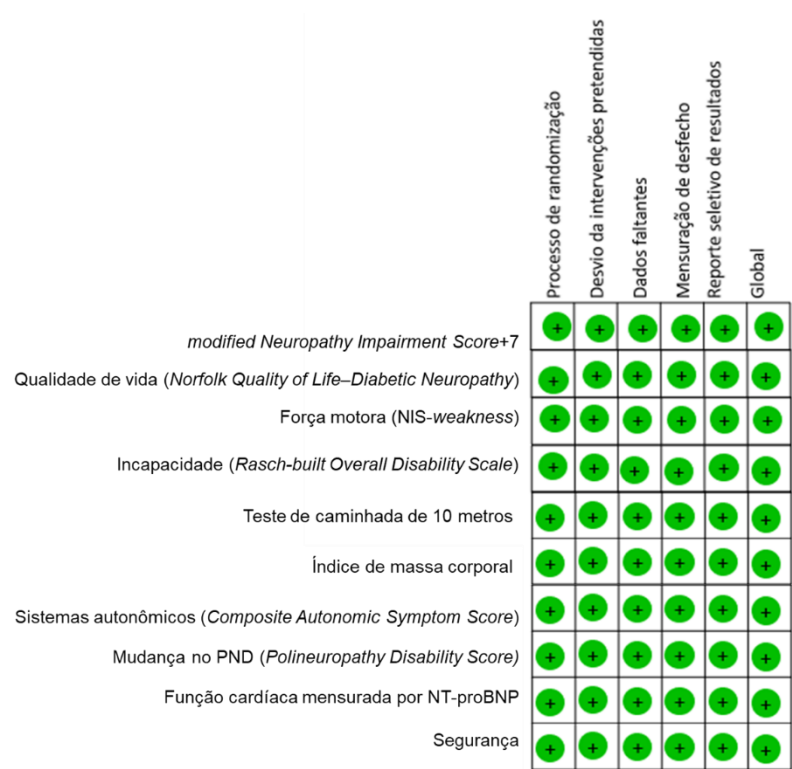
Dados de dezessete em dezoito pacientes foram avaliados quanto à qualidade de vida. A média de Norfolk QoL-DN nos 18 meses antes do tratamento apresentou piora (média início: 64,2) e essa tendência continuou após os seis meses de tratamento com patisirana (média 65,7). Uma redução foi observada após doze meses em quinze pacientes (média 62,7) assim como após dezoito meses em onze indivíduos (média 57,4). Globalmente, 58,8% (10/17) apresentaram melhora nas pontuações de Norfolk QoL-DN, 23,5% (4/17) ficaram estáveis e 17,6% (3/17) tiveram piora após o tratamento com patisirana.

5.5. Avaliação da qualidade metodológica

5.5.1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

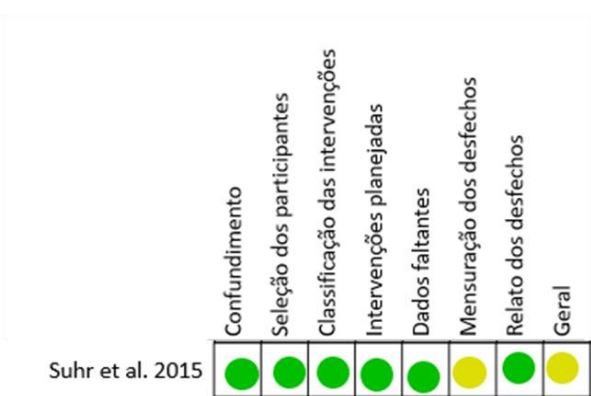
A avaliação do risco de viés dos principais desfechos do estudo APOLLO (NCT01960348) demonstrou que há um baixo risco de viés em todos os domínios do RoB 2.0, incluindo os parâmetros de processo de randomização, desvios das intenções pretendidas, dados faltantes do desfecho, mensuração do desfecho e seleção do resultado reportado (Figura 37).

Figura 37. Avaliação do risco de viés dos desfechos do estudo APOLLO pelo RoB 2.0



O estudo fase 2 (NCT01617967) apresentou risco de viés moderado em alguns domínios na ferramenta ROBINS-I como mensuração de desfecho, para o desfecho de número de eventos adversos, por que o desenho do estudo foi aberto, sem cegamento dos participantes e pesquisadores. (Figura 38).

Figura 38. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico fase 2 pelo ROBINS-I



Por fim, a qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi considerada criticamente baixa pela ferramenta AMSTAR-2 (Apêndice IV e V) por limitações em domínios considerados críticos como, por exemplo, ausência de publicação prévia do protocolo da revisão, sem busca e seleção em pares e ausência de lista de estudos excluídos.

5.5.2. Avaliação da certeza da evidência pela metodologia GRADE

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a metodologia GRADE. A avaliação dos desfechos críticos e importantes se baseou nos estudos com maior robustez metodológica, ou seja, o estudo clínico randomizado APOLLO, e foi considerada alta para todos os casos. A população-alvo deste dossiê – pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis – está contemplada na população incluída nos estudos APOLLO, estudo fase 2 e OLEs. Apesar de ser diferente da população ITT, as análises de subgrupo e *post-hoc* publicadas apontam que os resultados de eficácia para estas subpopulações são consistentes com a população ITT. Portanto, não foram considerados apontamentos para evidência indireta. No geral, a certeza da evidência foi considerada alta para todos os desfechos críticos e importantes (Apêndice III).

5.6. Discussão das evidências clínicas

O uso de patisirana para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose ATTRh com polineuropatia foi analisado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Ao todo, 11 publicações foram incluídas, sendo duas revisões sistemáticas da literatura e nove publicações referentes aos ensaios clínicos de fase 2, fase 3 (APOLLO) e suas extensões abertas, denominadas “OLE”. Além disso, duas comparações indiretas e um estudo observacional foram apresentados como evidências adicionais. A certeza da evidência foi considerada alta pelo GRADE e os desfechos críticos e importantes foram avaliados como baixo risco de viés pela ferramenta da Cochrane (RoB 2.0).

Os resultados do estudo APOLLO mostraram que a patisirana melhorou significativamente a polineuropatia de pacientes com amiloidose ATTRh, com efeitos consistentes em todos os subgrupos analisados nos domínios sensitivo-motor e autônomo. Os resultados avaliados para a escala mNIS+7 demonstraram que pacientes que haviam feito uso prévio de estabilizadores de TTR e pacientes em estágio 2 tiveram resultados semelhantes à população geral do estudo, tendo uma diferença com o grupo placebo de -38,30 (IC 95%, -46 a -30) e -38,24 (IC 95%, -47 a -29) pontos, respectivamente, reforçando a eficácia de patisirana nos pacientes que apresentam doença em estágio mais avançado e/ou apresentaram progressão da doença após o uso de estabilizador de TTR, população-alvo deste pedido de incorporação (87). Dentro desse último grupo, ressalta-se que aqueles pacientes tratados previamente com tafamidis também apresentaram benefício do tratamento com patisirana superior ao placebo.

A progressão da polineuropatia pode ser interrompida ou revertida em uma parcela expressiva dos pacientes tratados com patisirana durante os 18 meses de acompanhamento e também após o término de estudo, conforme avaliado pelas extensões abertas. Destaca-se que 73% dos pacientes tratados com patisirana tiveram manutenção ou melhora do escore PND, enquanto apenas 30% do grupo placebo teve manutenção e nenhum paciente apresentou melhora (87).

Em relação à qualidade de vida, 51,4% dos pacientes do grupo patisirana apresentaram melhora pela escala Norfolk QOL-DN, enquanto uma rápida deterioração foi observada no grupo controle, com melhora relatada em somente 10,4% dos pacientes. Essa diferença pode ser notada em todos os domínios, sobretudo nos de funcionalidade física e atividades diárias. As avaliações realizadas pelo instrumento EQ-5D-5L também reforçaram a melhora da qualidade de vida ao longo dos 18 meses de tratamento com patisirana, em comparação à deterioração observada no grupo placebo (87).

Além disso, o tratamento com patisirana demonstrou melhora significativa na capacidade de caminhar, estado nutricional e nas atividades diárias (87).

Por sua vez, o estudo que analisou o efeito da patisirana na subpopulação de pacientes com sintomas cardíacos no ensaio clínico APOLLO também apresentou resultados favoráveis. Os pacientes em tratamento com patisirana demonstraram benefício na estrutura e função cardíaca, além de redução nos níveis de NT-proBNP que é um marcador importante de gravidade da insuficiência cardíaca. Também foi observado um perfil de segurança aceitável (89). A análise *post-hoc* também conduzida com subpopulação cardíaca do estudo de fase 3 APOLLO indicou que patisirana evitou a deterioração da deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo, impulsionado principalmente pela atenuação na progressão da doença (90).

O estudo de extensão do APOLLO retratou que os efeitos benéficos alcançados na fase 3 do ensaio em relação a polineuropatia, qualidade de vida, sintomas autônomos, estado nutricional, função motora, incapacidade e estresse cardíaco foram mantidos no durante o período adicional de 12 meses de acompanhamento. Ademais apresentou um perfil de segurança adequado mesmo com uso prolongado do medicamento (60).

A análise de *post-hoc* conduzida com base nos resultados do estudo APOLLO analisou os desfechos de segurança e eficácia tratamento de patisirana em pacientes que fizeram uso prévio de estabilizadores de tetrâmeros. Foi demonstrado que o perfil de segurança foi similar entre pacientes que haviam utilizado estabilizador de TTR previamente e os indivíduos que não utilizaram. Além disso, os dados demonstraram que o uso prévio de tafamidis ou diflusinal não impactou nos resultados de eficácia e segurança de patisirana e que; portanto, os resultados apresentados para a população ITT do estudo APOLLO são aplicáveis aos pacientes previamente tratados com tafamidis, que representam parte da população pleiteada neste dossiê (92).

Um estudo de vida real conduzido na Itália retratou o uso da patisirana por um período de 14 meses. Foi observada uma estabilização da progressão da doença e com melhora significativa em alguns casos, verificando-se alterações nos escores NIS, NIS-LL, Norfolk QoL-DN e PND. Esses resultados de vida real corroboram a eficácia de patisirana em fase mais avançadas da doença, observada no estudo APOLLO (97).

Por fim, apesar de ainda não haver nenhuma opção terapêutica disponível no SUS para o tratamento de pacientes com polineuropatia em estágio 2 ou com resposta inadequada ao tafamidis, a inotersena está em avaliação pela CONITEC para a mesma indicação. Um estudo de comparação indireta sugeriu uma eficácia superior da patisirana em relação à inotersena. Utilizando os métodos de Bucher e MAIC, este estudo apontou para melhores resultados da patisirana na mudança da escala mNIS+7, qualidade de vida, IMC e mudança no escore PND em comparação à inotersena (95).

As evidências disponíveis na literatura mostram que patisirana é eficaz e segura para o tratamento de pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou

que apresentam resposta inadequada ao tratamento com tafamidis (46,87,92). Esta população-alvo atualmente não possui tratamento medicamentoso disponível no SUS, o que configura uma importante necessidade médica ainda não atendida. Conforme demonstrado pelo estudo APOLLO e suportado pelo estudo fase 2 e pelos estudos de extensões abertos, a patisirana é uma nova opção terapêutica capaz de estabilizar ou melhorar significativamente a polineuropatia e qualidade de vida destes pacientes, cujo prognóstico é grave e as opções terapêuticas ainda escassas (46,87,92).

6. Avaliação Econômica: Análise de custo-utilidade

6.1. Objetivo

O objetivo desta análise de custo-utilidade (ACU) é avaliar os custos e benefícios de patisirana, em comparação com melhores cuidados de suporte (BSC), no tratamento de pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que não responderam adequadamente ao tratamento tafamidis, sob a perspectiva do SUS.

Tabela 13. Resumo do estudo econômico de custo-utilidade

Parâmetro	Especificação
Tipo de análise	Custo-utilidade
População	Pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que não responderam adequadamente ao tratamento com tafamidis
Comparadores	Caso base: melhores cuidados de suporte (BSC) Análise de cenário: inotersena
Horizonte temporal	<i>Life-time</i> considerando horizonte de 25 anos
Desfechos avaliados	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)
Unidade monetária	Real (R\$)
Custos	Custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, acompanhamento e monitoramento dos pacientes em diferentes estados de saúde, melhores cuidados de suporte, manejo de eventos adversos.
Análise de sensibilidade	Determinística (univariada) e probabilística

6.2. Métodos

6.2.1. População

A população-alvo consiste em indivíduos adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que não respondem de forma adequada ao tratamento com tafamidis. As características demográficas basais dos pacientes incluídos na análise foram retiradas do registro brasileiro de pacientes tratados no CEPARM, que é o maior centro de referência para amiloidose ATTRh no Brasil (7). A porcentagem de pacientes nos estágios PND IIIa e IIIb também foram importadas do estudo do CEPARM. Outras características, como a porcentagem de pacientes por nível de NT-proBNP foram retiradas do estudo APOLLO (87) (Tabela 14).

Tabela 14. Características basais da população do modelo na análise do caso-base

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

6.2.2. Intervenção e comparador

A intervenção adotada nesta análise é a patisirana, administrada por via intravenosa a cada três semanas de acordo com a posologia estabelecida em bula de 0,3 mg/kg (77).

De acordo com o PCDT, a população diagnosticada em estágio 2 ou pacientes que não respondem de forma adequada ao tratamento com tafamidis não possuem um padrão de tratamento medicamentoso; portanto, o comparador adotado foram melhores cuidados de suporte (do Inglês, *best supportive care* – BSC) (27).

Em uma análise de cenário, considerando que o medicamento inotersena está em avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para a mesma população-alvo deste dossiê, ele é adotado como comparador (99). Para a comparação de eficácia entre patisirana e inotersena, foi considerada a comparação indireta descrita na Seção 5.4.2 (95).

6.2.3. Perspectiva

Esta ACU foi desenvolvida sob a perspectiva do SUS.

6.2.4. Horizonte temporal e ciclos

Segundo os dados do CEPARM publicados por Sequeira et al., (2022) (7), a idade média de diagnóstico de pacientes com amiloidose ATTRh no Brasil, que apresentam PND entre I e IV, é de 52,89 anos. Esta foi adotada como a idade média de entrada dos pacientes no modelo. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE), a expectativa de vida média do brasileiro foi de 76,2 anos (100). Portanto, para uma estimativa de horizonte *lifetime*, foram considerados 25 anos de acompanhamento.

A simulação foi realizada em ciclos com duração de 6 meses ao longo do horizonte temporal. A escolha da duração do ciclo é baseada na consideração de que dentro de 6 meses, eventos clinicamente significativos normalmente acontecem nesta doença.

6.2.5. Taxa de desconto

Seguindo as recomendações do Ministério da Saúde, adotaram-se taxas de desconto de 5% para os custos e desfechos clínicos (101).

6.2.6. Estrutura do modelo

Em função da natureza multissistêmica da doença, existe o desafio em definir os estados de saúde que consigam capturar as diversas manifestações da amiloidose ATTRh. Nesse sentido, foi definido que os estados de saúde do modelo deveriam levar em consideração as dimensões de polineuropatia e cardíaca. Portanto, o modelo de

custo-utilidade foi planejado com base nos estados de saúde proporcionados pela combinação do escore PND e do biomarcador NT-proBNP. O PND é frequentemente utilizado na prática clínica para mensurar os sintomas de polineuropatia (45). Enquanto múltiplos estudos apontaram uma correlação positiva entre NT-proBNP e espessura anormal da parede do septo interventricular e tensão do septo basal em pacientes com amiloidose ATTRh, mostrando ser um biomarcador sensível para cardiomiopatia. Além disso, níveis elevados de NT-proBNP estão associados com menor tempo de sobrevivência dos pacientes (4,102–104).

O escore PND é composto por cinco estadiamentos (0 a IV), sendo que o primeiro deles é, por definição, considerado como estágio assintomático.

Uma vez que a população-alvo deste dossiê consiste em pacientes com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentaram resposta inadequada ao tafamidis, 48,2% dos pacientes entram no modelo no estado PND IIIa 51,8% no estado PND IIIb (ambos estados PND IIIa e IIIb representam polineuropatia em estágio 2), conforme o perfil de pacientes brasileiros apresentado pelo CEPARM (7).

Atualmente, o tafamidis está disponível no SUS para o tratamento de pacientes com polineuropatia em estágio 1. Apesar de os pacientes que apresentem resposta inadequada ao tafamidis não estarem necessariamente em estágio 2, no caso base desta ACU assumiu-se que todos os pacientes entram no modelo nos estados PND IIIa ou IIIb. Em uma análise cenário (ver Seção 6.2.11), foi avaliada a distribuição de entrada semelhante à linha de base do estudo APOLLO, incluindo pacientes nos estados PND I a IV.

A cada ciclo, os pacientes poderiam transitar entre os estados de acordo a chance de melhora ou piora apresentada pelo estudo APOLLO. Foi considerado que pacientes no estágio PND I poderiam apresentar uma melhora do quadro clínico e mudar para o estágio 0. Porém, acredita-se que dificilmente um paciente se manteria assintomático sem tratamento medicamentoso, desse modo, pacientes em estágio PND 0 foram mantidos no modelo e consideraram a devida continuidade do tratamento.

Quanto ao NT-proBNP, foi definido um limiar de 3000 pg/mL (19,103–105). No início da simulação, a distribuição dos pacientes entre os níveis de NT-proBNP (3000 pg/mL) foi baseada na proporção de pacientes que estavam acima ou abaixo deste limiar no início do estudo APOLLO. Assim, 87,5% iniciam em NT-proBNP <3000 pg/mL e 12,5% em NT-proBNP ≥3000 pg/mL.

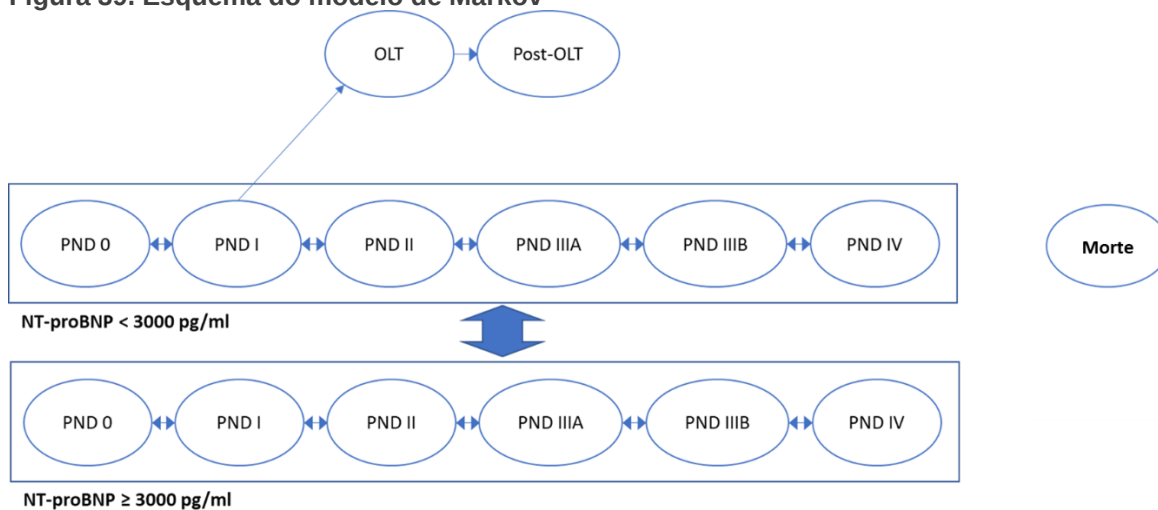
Além dos diferentes estados PND e NT-proBNP, incluiu-se o estado morte, o qual pode receber pacientes a partir de qualquer outro estado de saúde. Originalmente, o modelo considerava que pacientes nos estados PND I seriam elegíveis a transplante hepático e poderiam migrar para os estados “OLT” (transplante hepático) e “Post-OLT”

(acompanhamento após transplante hepático). Ao considerar o perfil de pacientes brasileiros, com idade média de 52,89 anos e potencial acometimento cardíaco e/ou renal, médicos especialistas indicaram que apenas uma pequena parcela de pacientes poderia ser elegível ao transplante. Portanto, estes estados não foram considerados no modelo. Esta pode ser considerada uma abordagem conservadora, posto que a inclusão da possibilidade de transplantes poderia melhorar os resultados clínicos do grupo patisirana, uma vez que mais pacientes neste braço voltam a apresentar estágio I, em comparação ao BSC.

Portanto, nesta ACU adotaram-se os seguintes estados de saúde (Figura 39):

- 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 39. Esquema do modelo de Markov



Notas: a probabilidade de óbito é considerada em todos os estados de saúde do modelo. OLT: transplante hepático; PND: escala de incapacidade por polineuropatia.

6.2.7. Transição entre estados

A eficácia de patisirana e de BSC foi mensurada através das probabilidades de transição entre os estados obtidas no estudo APOLLO. Para cada ciclo subsequente, os pacientes poderiam transitar entre as pontuações de PND e estados de NT-proBNP com base nas matrizes de transição do modelo.

6.2.7.1. Patisirana

Durante a simulação, foi determinada uma matriz de 12x12 com as possíveis transições entre os estados de saúde, conforme definido pela pontuação do escore PND e dos níveis de NT-proBNP. Esses dados foram obtidos por meio do estudo APOLLO, comparando os escores PND e níveis de NT-proBNP na linha de base e após 18 meses de acompanhamento (Tabela 15).

Para patisirana, as transições nos três primeiros ciclos da simulação correspondem ao conjunto de dados registrados durante o estudo APOLLO (período de eficácia de 18 meses). As probabilidades de transição incluídas no modelo foram estimadas com base nos dados da Tabela 15 com o método Bayesiano proposto por Briggs et al. (106), usando distribuição de Dirichlet (probabilidade de 1/144 atribuída a cada transição possível).

Tabela 15. Matriz de transição (do baseline ate mês 18), pacientes do grupo patisirana do estudo APOLLO

De Para		Dados de 18 meses														
Baseline			NT-proBNP < 3000 pg/mL						NT-proBNP < 3000 pg/mL						Dados faltante s	Tota l
		Escor e PND	0	I	II	III A	III B	I V	0	I	I I	III A	III B	I V		
	NT- proBNP < 3000 pg/mL	0														0
		I	1	2 6	2					1						30
		II		3	2 4	7	1	1							2	38
		IIIA		1	4	22	8							1		36
		IIIB			1	2	11	4					1	1	2	22
		IV														0
	NT- proBNP ≥ 3000 pg/mL	0														0
		I			1		1			2	1				1	6
		II									1				3	4
		IIIA										2		1	2	5
		IIIB					2							1		3
		IV														0
Dados Faltante s				1		1						1		1	4	
Total		1	3 0	3 3	31	24	5	0	3	2	2	2	4	11	148	

Exemplo: 24 pacientes que tinham pontuação do escore PND igual a 2 e NT-proBNP < 3000 pg/mL, após 18 meses de acompanhamento continuaram com pontuação do escore PND igual a 2 e NT-proBNP < 3000 pg/mL. Três pacientes, que ao início do estudo tinham pontuação do escore PND igual a 2 e NT-proBNP < 3000 pg/mL, após 18 meses tiveram alteração no escore PND passando para PND 1 com NT-proBNP < 3000 pg/mL.

Frente aos dados de eficácia em longo prazo apresentados pelas extensões abertas dos estudos fase 2 e APOLLO, os quais demonstraram a manutenção do benefício clínico

obtido durante os 18 meses de acompanhamento iniciais, optou-se por manter a mesma matriz apresentada na Tabela 15 ao longo de todo o horizonte temporal adotado.

6.2.7.2. BSC

Conforme previamente explicado para patisirana, a matriz de transição para o braço BSC foi obtida através do grupo placebo do estudo APOLLO, com 18 meses de acompanhamento (Tabela 16).

Tabela 16. Tabela de transição (do baseline até mês 18), pacientes do braço placebo, estudo APOLLO

De Para		Datos de 18 meses														
Baseline			NT-proBNP < 3000 pg/mL						NT-proBNP < 3000 pg/mL						Dados faltantes	Total
		Escore PND	0	I	II	IIIA	IIIB	IV	0	I	II	IIIA	IIIB	IV		
	NT-proBNP < 3000 pg/mL	0														0
		I		7	4					1	1				6	19
		II			3	3	9				1				5	21
		IIIA				2	2	3				2	2	1	5	17
		IIIB					4	3							2	9
	IV														0	
	NT-proBNP ≥ 3000 pg/mL	0														0
		I									1					1
II												1		1	2	
IIIA													1	2	3	
IIIB														2	2	
IV													1	1		
Dados Faltantes					1									1	2	
Total			0	7	7	6	15	6	0	1	3	2	3	2	25	77

Exemplos: Nove pacientes, que no início do estudo tinha pontuação escore PND 2 e NT-proBNP < 3000 pg/mL e que após 18 meses acompanhamento tinham pontuação escore PND 3B e NT-proBNP < 3000 pg/mL.

Para avaliar o impacto de receber apenas BSC além dos 18 meses de acompanhamento do APOLLO, foi realizada uma revisão de literatura sobre progressão de PND e NT-proBNP em pacientes com amiloidose ATTRh não tratados (107,108). Esta revisão não identificou nenhum estudo que apresentasse a história natural da doença em termos de mudança longitudinal no escore do PND. No entanto, um estudo publicado por Adams et al. (2015), mostrou que o escore PND está fortemente associado ao NIS (45). Nesse mesmo estudo, foi observado que 283 pacientes com amiloidose hATTR não tratados, em quatro países (França, Itália, Portugal e EUA), tiveram uma taxa de progressão mNIS+7 de 17,8 pontos por ano. Este valor é consistente com a mudança de 27,90 pontos mNIS+7 em 18 meses (que corresponde a um valor escalonado de 18,6 em 12 meses), observada no braço controle do estudo APOLLO.

Com base nessas observações, assumiu-se que as probabilidades de transição de escore PND extraídas do braço controle do estudo APOLLO seriam também aplicáveis após o período de 18 meses.

A Tabela 17 ilustra a proporção de pacientes do grupo placebo do APOLLO que tiveram melhora, manutenção ou piora do escore PND e reforça que, diferente do cenário apresentado com patisirana, 58,2% apresentam piora e nenhum paciente apresenta melhora de PND.

Tabela 17. Proporção de pacientes com progressão, estabilidade, melhora do escore PND no braço placebo no estudo APOLLO

	Melhora	Sem alteração	Piora
Placebo	0,0%	41,8%	58,2%

Em relação à evolução do NT-proBNP após 18 meses, Ruberg et al. (26) reportou um aumento de 1.816 pg/mL a cada 6 meses para pacientes não tratados. Este aumento, associado à distribuição de 12,5% dos pacientes que estariam no estado ≥ 3.000 na entrada do modelo formaram a base da matriz de transição, cujas probabilidades foram calculadas a partir de uma função log-normal, assumindo que todas os pacientes apresentariam um mesmo aumento médio de NT-proBNP a cada ciclo. É válido destacar que influência deste parâmetro nos resultados desta ACU é mínima, uma vez que as principais diferenças entre a intervenção e os comparadores se dão pela mudança entre os estados PND.

6.2.7.3. Inotersena

Para a comparação com a inotersena em análise de cenário, foi aplicado o RR de melhora ou não-mudança do escore PND entre o APOLLO e o NEURO-TTR, segundo a análise de comparação indireta publicada por Gorevic et al. (2021) – RR=2,60 (IC 95%: 1,7-4,0) – ver Seção 5.4.2 (95).

Dessa forma, a transição entre os estados de saúde de inotersena foi de 3,3% para melhora, 26,8% para estabilidade e 69,9% para piora, enquanto para patisirana foi de 8,7%, 69,6% e 21,7%, respectivamente.

Tabela 18. Transição estimada para patisirana e inotersena aplicada ao modelo

	Melhora	Sem alteração	Piora
Patisirana	8,7%	69,6%	21,7%
Inotersena	3,3%	26,8%	69,9%

Para a mudança de NT-proBNP, adotou-se para inotersena o aumento de 1.311 pg/mL após 18 meses, conforme apresentado para o grupo placebo do estudo APOLLO. Da mesma forma como reportado para BSC, a partir desta alteração as probabilidades de transição foram calculadas utilizando uma função log-normal. Após 18 meses, adotaram-se as mesmas probabilidades utilizadas para BSC. É válido destacar que influência deste parâmetro nos resultados desta ACU é mínima, uma vez que as principais diferenças entre a intervenção e os comparadores se dão pela mudança entre os estados PND.

6.2.8. Parâmetros clínicos

6.2.8.1. Eventos adversos relacionados ao tratamento

Esta ACU considera a ocorrência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento com patisirana e placebo extraída do estudo APOLLO (87). Na análise de cenário com inotersena, os eventos adversos foram extraídos do NEURO-TTR (109) (Tabela 19). A probabilidade de ocorrência por ciclo foi calculada a partir da divisão da incidência cumulativa pela duração do tratamento, ajustada para a duração do ciclo.

Tabela 19. Incidência de eventos adversos do estudo APOLLO para placebo e patisirana e NEURO-TTR

Evento adverso; número de pacientes (%)	Placebo (N = 77)	Patisirana (N = 148)	Inotersena (N = 112)
Ao menos um evento adverso grave	31 (40,3)	54 (36,5)	36 (32)
Diarreia	1 (1,3)	8 (5,4)	NR
Insuficiência cardíaca	2 (2,6)	3 (2,0)	NR
Insuficiência cardíaca congestiva	2 (2,6)	3 (2,0)	1 (1)
Hipotensão ortostática	1 (1,3)	3 (2,0)	NR
Pneumonia	3 (3,9)	3 (2,0)	1 (1)
Bloqueio atrioventricular completo	0	3 (2,0)	NR
Lesão renal aguda*	4 (5,2)	1 (0,7)	4 (4)
Desidratação	3 (3,9)	1 (0,7)	NR
Vômito	3 (3,9)	1 (0,7)	NR
Infecção do trato urinário	4 (5,2)	0	NR
Constipação	2 (2,6)	0	NR
Amiloidose neuropática hereditária	2 (2,6)	0	NR
Hiponautremia	2 (2,6)	0	NR
Aspiração de pneumonia**	2 (2,6)	0	1 (<1)

Adaptado de Benson et al., (2018) (109) e Adams et al., (2018) (87).

* Considera pacientes que apresentaram glomerulonefrite e nefrite tubulointersticial; ** Considera pacientes que tiveram embolia pulmonar.

Tabela 20. Estimativa de eventos adversos a cada ciclo considerados no modelo.

Estimativa de eventos a cada seis meses	Placebo	Patisirana	Inotersena
Ao menos um evento adverso grave	0,004	0,018	0,000
Diarreia	0,009	0,007	0,000
Insuficiência cardíaca	0,009	0,007	0,004
Insuficiência cardíaca congestiva	0,004	0,007	0,000
Hipotensão ortostática	0,013	0,007	0,000
Pneumonia	0,000	0,007	0,000
Bloqueio atrioventricular completo	0,018	0,002	0,014
Lesão renal aguda	0,013	0,002	0,000
Desidratação	0,013	0,002	0,000
Vômito	0,018	0,000	0,000
Infecção do trato urinário	0,009	0,000	0,000
Constipação	0,009	0,000	0,000
Amiloidose neuropática hereditária	0,009	0,000	0,000
Hiponautremia	0,009	0,000	0,004
Aspiração de pneumonia	0,004	0,018	0,000

6.2.8.2. Mortalidade

Foi realizada uma revisão de literatura para identificar estudos que correlacionassem o escore PND e NT-proBNP com sobrevida; entretanto, nenhum estudo que apresentasse esta análise foi identificado. Em contrapartida, quatro estudos relataram a associação entre NT-proBNP e mortalidade e estão sumarizados na Tabela 21.

Tabela 21. Estudos que apresentaram a associação entre mortalidade e NT-proBNP

Referência	População	País e N	HR	Corte de NT-proBNP
Grogan et al, 2016 (103)	Amiloidose ATTR cardíaca selvagem	Estados Unidos N=320	2.22 (95% CI: 1.36 to 3.60)	3.000 pg/mL
Kristen et al, 2017 (104)	Amiloidose TTR	International (registro THAOS) N=1.617	0.508, 95% CI 0.278-0.928	2.584 pg/mL
Gilmore et al, 2018 (105)	Amiloidose cardíaca	TTR Reino Unido N=869	2.05 (95% CI: 1.54–2.72)	3.000 pg/mL
Sattianayagam et al, 2012 (19)	Amiloidose ATTRh	Reino Unido e Canadá N=60	0.17 (95%CI: 0.03–0.92)	400 pg/L (aproximadamente 3.400 pg/mL)

Notas: ATTR: associada a transtirretina; ATTRh: associada a transtirretina hereditária/ IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; NT-proBNP: Peptídeo Natriurético N-Terminal Tipo-B.

A média de sobrevida apresentada nestes estudos foi de 9,75 anos para pacientes sem tratamento. Em relação à população geral brasileira correspondente em sexo e idade, estimou-se que o risco aumentado de morte para pacientes com amiloidose ATTRh seja de um HR=2,52. A mortalidade da população brasileira foi baseada na Tábua de Mortalidade do IBGE (100).

A Tabela 22 ilustra a mortalidade dos pacientes em diferentes estados em saúde, considerando a relação entre NT-proBNP e sobrevida. A taxa de risco igual a 2,52 caracteriza o risco aumentado de morte de pacientes com amiloidose ATTRh e sem fatores de risco elevados (pacientes com NT-proBNP <3000 pg/mL, conforme os estudos identificados na revisão de literatura). Para o estado de NT-proBNP ≥3000 pg/mL, o risco aumentado de morte foi calculado como 1/0,508 em relação ao estado NT-proBNP <3000 pg/mL, conforme publicado por Kristen et al. (2017) (104).

Tabela 22. Esquema de risco de mortalidade adotada pela simulação

NT-proBNP < 3000 pg/mL	NT-proBNP ≥ 3000 pg/mL
Grupo de baixo risco	HR = 1/0,508 em relação a mortalidade de
HR = 2,52 em relação a mortalidade da população geral	pacientes com NT-proBNP < 3000 pg/mL

Notas: NT-proBNP: Peptídeo Natriurético N-Terminal Tipo-B; HR: hazard ratio.

6.2.9. Utilidade

O estudo APOLLO avaliou a qualidade de vida dos pacientes tratados com patisirana e placebo ao longo do período de 18 meses. As utilidades aplicadas à esta ACU foram

derivadas dos resultados de mensurados pelo instrumento EQ-5D no APOLLO. Conforme ilustrado na Figura 21 (ver Seção 5.3.3.2), a qualidade de vida e suas respectivas utilidades mudam com o passar do tempo, a depender do tratamento recebido. Entre os pacientes que se mantiveram com o mesmo escore PND ao longo dos 18 meses, os que receberam placebo apresentaram uma drástica piora em sua qualidade de vida, enquanto no braço patisirana houve melhoria.

Complementarmente, ao analisarem-se as mudanças na escala COMPASS-31, é possível observar que os sintomas autonômicos – também cruciais para a qualidade de vida – são impactados pelo tratamento recebido e se modificam ao longo do tempo, mesmo considerando pacientes que se mantiveram dentro de um mesmo escore PND – ver Seção 5.3.3.2.

Além disso, diversos outros fatores correlacionados com qualidade de vida foram também melhorados com patisirana, em comparação ao placebo, como os resultados de mNIS+7, escala Norfolk, R-ODS, teste de caminhada de 10 metros e IMC.

Frente a isso, foi realizada uma análise de regressão para identificar a relação entre qualidade de vida relacionada a saúde e os identificadores dos estados de saúde adotados no modelo.

As seguintes covariáveis foram incluídas, juntamente com seus termos de interação: pontuação PND (0, I, II, IIIA, IIIB e IV), NT-proBNP (<3000 pg/ml ou ≥3000 pg/ml), tratamento por braço e tempo (em meses). 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. A Tabela 23 relata os parâmetros do modelo de regressão final. Além disso, foi imposta a restrição de que as utilidades a qualquer momento não podem exceder a utilidade da população geral com idade e sexo correspondentes (110). Durante a simulação, as utilidades em todos os pontos de tempo foram determinadas a partir da equação de regressão.

Tabela 23. Parâmetros para a regressão dos valores de qualidade de vida.

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

Foi adotada uma regra de parada após 15 anos, em que a mudança de utilidade em função de tempo é interrompida, independente do escore PND. Esta premissa foi baseada na análise de correlação entre a duração dos sintomas de amiloidose ATTRh e qualidade de vida mensurada pela escala Norfolk, realizada por Coelho et al. (2017) (111) e aplicada a ambos os braços patisirana e BSC.

Para evitar que um estado PND mais grave tivesse utilidade maior do que um estado menos grave, adotou-se também a regra de que o decréscimo de utilidade em dado estado não pudesse ser menor que utilidade na linha de base (tempo zero) do estado PND subsequente.

O uso de dados EQ-5D do estudo APOLLO por si só pode levar a uma subestimação do impacto dos sintomas autonômicos na qualidade de vida, uma vez que estes não são capturados pelo instrumento utilizado. Por esse motivo, considerando a eficácia da patisirana na melhora dos sintomas autonômicos (mudança média do COMPASS em relação à linha de base: patisirana $-5,3 \pm 1,3$; placebo $2,2 \pm 1,9$; $p < 0,001$) as seguintes desutilidades foram adicionadas aos pacientes tratados com BSC, derivadas do catálogo de valores de utilidade para condições crônicas no Reino Unido, devido à ausência de dados brasileiros (112):

- PND II: redução na utilidade para disfunção autonômica de 0,0727 (CID-9 564);
- PND IIIA, IIIB e IV: redução na utilidade para disfunção autonômica de 0,1243 (CID-9 564 + CID-9 569).

Os valores máximos de utilidade aplicados ao braço patisirana, e mínimos, aplicados ao braço BSC, estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24. Valores mínimos e máximos de utilidade

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

6.2.10. Uso de recursos e custos

6.2.10.1. Custo da terapia farmacológica

Esta ACU considerou dois cenários de preços propostos para incorporação (ver Seção 4.4): modelo de compra local (preço de R\$ 39.420,13 por frasco com 10 mg de patisirana, com a incidência de PIS/COFINS e 18% de ICMS), e modelo de importação direta (preço

de R\$ 31.457,62 por frasco com 10 mg de patisirana, sem a incidência de PIS/COFINS e ICMS).

A patisirana é administrada a cada três semanas, na dose de 0,3 mg/kg. Conforme dados do maior centro de referência de especialistas em amiloidose do Brasil, o CEPARM, o peso médio dos pacientes é de 64,61 kg. Portanto, serão necessários dois frascos de Onpattro® (patisirana) por administração (113). Dada a posologia indicada em bula, considerou-se um total de 17 administrações ao ano.

Para a análise de cenário utilizando inotersena como comparador, foi considerado o PMVG ICMS 18%, R\$ 40.836,61, por frasco com 300 mg de inotersena, conforme a lista CMED de junho de 2022. Conforme a posologia indicada em bula, são administradas 300 mg por semana, totalizando 26 administrações por ciclo (52 administrações ao ano). Neste cenário a inotersena foi comparada à patisirana considerando apenas o modelo de compra local.

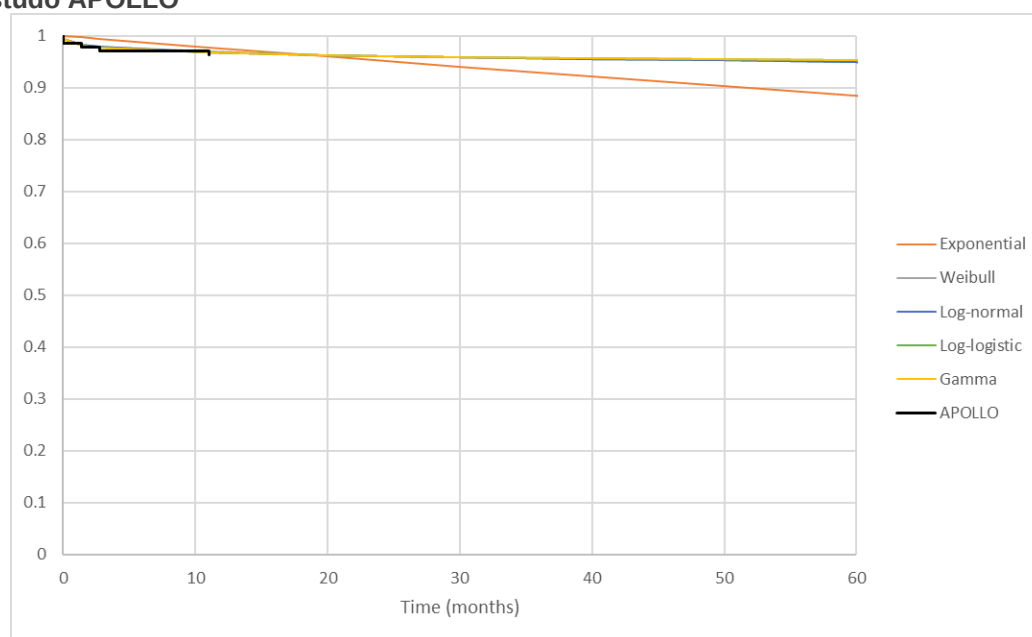
6.2.10.2. Duração do tratamento

A duração do tratamento com patisirana foi estimada a partir da curva de Kaplan-Meier extraída do estudo APOLLO, para que seja considerada a fração de pacientes que descontinuariam o tratamento ao longo do tempo. Para extrapolação ao tempo horizonte adotado, foram utilizadas as funções paramétricas exponencial, Weibull, log-normal, log-logística e gamma. O *fit* estatístico foi avaliado com base nos critérios de informação de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC) – Tabela 25. Teste de *fit* estatístico para as extrapolações realizadas para a curva de duração de tratamento com patisirana. A função log-normal apresentou melhor *fit* estatístico e visual e foi selecionada como caso base (Figura 40).

Tabela 25. Teste de *fit* estatístico para as extrapolações realizadas para a curva de duração de tratamento com patisirana

Função	AIC (Critério de Informação de Akaike)	BIC (Critério de Informação Bayesiano)
Exponencial	80,151	83,107
Weibull	69,792	75,704
Log-normal	69,463	75,375
Log-logística	69,776	75,688
Gamma	71,219	80,087

Figura 40. Extrapolação da curva de duração de tratamento com patisirana extraída do estudo APOLLO



6.2.10.3. Custo de administração

O custo de administração endovenosa para patisirana foi considerado como R\$ 0,00, pois o procedimento de administração na tabela SIGTAP (03.01.10.019-5 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA ENDOVENOSA) não possui valor de reembolso.

6.2.10.4. Custo de pré-medicação

Cada administração de patisirana requer um regime de pré-medicação com dexametasona intravenosa e bloqueadores H1/H2 juntamente com paracetamol oral administrado pelo menos 60 minutos antes de cada infusão (protocolo APOLLO). O custo associado a este regime foi estimado com base nos custos unitários do Banco de Preços em Saúde (BPS), consultado em julho de 2022, de R\$ 9,76 por administração (Tabela 26).

Tabela 26. Tabela com os custos de pré-medicação para patisirana, por administração

Regime de pré-medicação	Custo por mg (R\$)	Custo administração pro (R\$)	Fonte BPS, 07/2022
Dexametasona 10 mg IV	R\$ 0,66	R\$ 6,64	BR0300733: DEXAMETASONA, CONCENTRAÇÃO:2 MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL 1ML
Paracetamol 500 mg PO	R\$ 0,002	R\$ 0,89	BR0267778: PARACETAMOL, DOSAGEM COMPRIMIDO:500 MG

Ranitidina 50 mg	R\$ 0,03	R\$ 1,66	BR0267735: DOSAGEM:25 INJETÁVEL	RANITIDINA MG/ML,	CLORIDRATO, TIPO:SOLUÇÃO
Hidroxizina 25 mg PO	R\$ 0,02	R\$ 0,52	BR0273310: DOSAGEM:25 MG	HIDROXIZINA	CLORIDRATO,
Total		R\$ 9,706200			

6.2.10.5. Custo de monitoramento

As estimativas de proporções de uso de recursos de saúde por pontuações PND, contabilizando monitoramento, acompanhamento e cuidados de suporte, foram fornecidas por um painel Delphi que envolveu sete médicos de diferentes países com experiência no tratamento de pacientes adultos com amiloidose ATTRh. Os objetivos do painel foram investigar o uso atual de recursos de saúde na amiloidose ATTRh, especificamente no que diz respeito aos recursos usados no manejo da sintomatologia relacionada à polineuropatia e à cardiomiopatia (estratificada por pontuação PND e níveis de NT-proBNP [$<$ ou $\geq$ 3000 pg/mL], respectivamente), e investigar o impacto potencial da patisirana no uso de recursos de saúde na amiloidose ATTRh. A Tabela 27 apresenta os custos agregados pelo escore PND.

Tabela 27. Análise de custos de utilização de recursos de saúde

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

6.2.10.6. Custo de eventos adversos

Os custos dos eventos adversos relacionados com o tratamento foram estimados a partir de dados disponíveis na literatura e ajustados pela inflação para o ano de 2022 (fator de ajuste 1,93). Para os eventos onde não havia dados publicados, foi aplicada a técnica de microcusteio para a estimativa de custos. Os procedimentos e o método de custeio para cada evento adverso encontram-se no Apêndice VI. A Tabela 28 mostra os custos unitários utilizados no modelo.

Tabela 28. Custos unitários dos eventos adversos

Evento adverso	Custos unitários de eventos adversos (R\$)	Fonte
Diarreia	R\$ 783,64	Fernandes, 2011 (inflacionado para 2022) (114)
Insuficiência cardíaca	R\$ 17.287,57	Fernandes, 2011 (inflacionado para 2022) (114)
Insuficiência cardíaca congestiva	R\$ 17.287,57	Fernandes, 2011 (inflacionado para 2022) (114)

Hipotensão ortostática	R\$ 32,96	Microcusteio (Apêndice VI)
Pneumonia	R\$ 2.778,87	Microcusteio (Apêndice VI)
Bloqueio atrioventricular completo	R\$ 3.556,01	Microcusteio (Apêndice VI)
Lesão renal aguda	R\$ 4.958,01	Microcusteio (Apêndice VI)
Desidratação	R\$ 32,96	Microcusteio (Apêndice VI)
Vômito	R\$ 740,48	Fernandes, 2011 (inflacionado para 2022) (114)
Infecção do trato urinário	R\$ 41,60	Microcusteio (Apêndice VI)
Constipação	R\$ 140,70	Microcusteio (Apêndice VI)
Hiponatremia	R\$ 51,06	Microcusteio (Apêndice VI)
Aspiração de pneumonia	R\$ 2.778,87	Microcusteio (Apêndice VI)

6.2.10.7. Custos dos cuidados de fim de vida

Para refletir o cenário de consumo de recursos adicionais pouco antes da morte de um indivíduo, foi acrescentado um componente adicional de custos de recursos que representam cuidados de “fim de vida”. Isso foi estimado em R\$ 8.185,772 para todos os pacientes que morreram no modelo independente da opção de tratamento (Tabela 29).

Por falta de parâmetros locais sobre os recursos utilizados em fim de vida, foram utilizados os parâmetros da submissão de patisirana no Reino Unido (valores relatados pelo NICE TA451: Ponatinibe para tratamento de leucemia mioelóide crônicas e leucemia linfoblástica aguda). Foi observado que o custo do atendimento de fim de vida não é o principal impulsionador dos resultados da análise.

Tabela 29. Custos de fim de vida

	Valor	Fonte
Proporção em tratamento hospitalar	100,0%	Premissa
Dias hospital para cuidados de fim de vida	90,40	Código 0303130024 - TABNET, 2019
Custo cuidado paliativo em hospital (por dia R\$)	90,55	Código 0303130024 - TABNET, 2019
Total	8.185,72	

6.2.11. Análise de cenário: população ITT do estudo APOLLO

A população-alvo deste dossiê são pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentaram resposta inadequada ao tafamidis. Uma vez que o estudo APOLLO, principal fonte de parâmetros de eficácia, incluiu um perfil de pacientes mais amplo do que a população-alvo pleiteada, realizou-se uma análise de cenário para avaliar os resultados do modelo frente à população ITT do APOLLO.

Com base análise *post-hoc* dos estudos OLE fase 2 e APOLLO publicadas por Lin et al (2020) (92), a magnitude de eficácia de patisirana, comparada a placebo, em pacientes previamente tratados com tafamidis foi semelhante aos resultados para a população ITT do estudo APOLLO. Além disso, as análises de subgrupo também demonstram que a magnitude de efeito para os pacientes em estágio 2 é semelhante à população ITT (87).

Portanto, realizou-se uma análise de cenário considerando que a distribuição dos pacientes na entrada do modelo seria semelhante ao relatado na linha de base do estudo

APOLLO, ao invés de distribuir a entrada apenas entre os estados PND IIIa e PND IIIb. A distribuição dos pacientes para esta análise está descrita na Tabela 30.

Tabela 30. Distribuição de pacientes na entrada do modelo em análise de cenário

Estado de Saúde	Proporção de pacientes na entrada do modelo
PND I, NT-proBNP <3000 pg/mL	22,5%
PND II, NT-proBNP <3000 pg/mL	27,1%
PND IIIa, NT-proBNP <3000 pg/mL	24,3%
PND IIIb, NT-proBNP <3000 pg/mL	14,2%
PND IV, NT-proBNP <3000 pg/mL	0
PND I, NT-proBNP ≥3000 pg/ml	3,2%
PND II, NT-proBNP ≥3000 pg/ml	2,8%
PND IIIa, NT-proBNP ≥3000 pg/ml	3,7%
PND IIIb, NT-proBNP ≥3000 pg/ml	2,3%
PND IV, NT-proBNP ≥3000 pg/ml	0

Notas: PND: *Polineuropathy Disability Score*; NT-proBNP: Peptídeo Natriurético N-Terminal Tipo-B.

6.2.12. Análise de sensibilidade determinística univariada

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), conforme relatado na fonte de dados (publicação ou relatório). Quando não havia informação disponível, assumiu-se uma variação padrão de $\pm 10\%$. Todos os parâmetros e variações estão listados no Apêndice VII.

6.2.13. Análise de sensibilidade probabilística

A robustez do modelo foi avaliada por meio de uma análise probabilística com 1.000 iterações de Monte Carlo. Cada parâmetro foi variado arbitrariamente utilizando as funções mais adequadas (Beta, Normal ou Gamma). As distribuições foram calculadas com os valores médios (caso de referência) e o DP. Onde o DP não estava disponível, foi estimado a partir do IC de 95% ou assumido como $\pm 10\%$. Todos os parâmetros e suas respectivas funções estão listados no Apêndice VII.

6.3. Resultados

6.3.1. Caso base: patisirana versus BSC

O tratamento com patisirana apresentou incremento de 10,24 AVAQs comparado ao BSC. Esta maior efetividade foi também associada a um incremento de custos de R\$ 13.241.139 considerando o modelo de compra local e R\$ 10.418.161 considerando o modelo de importação direta. Assim, a RCUI para patisirana comparada ao BSC foi de R\$ 1.293.260 e R\$ 1.017.540 por AVAQ ganho, respectivamente (Tabela 31).

Tabela 31. Razão de custo-efetividade incremental no caso base de patisirana versus BSC

Tecnologia	AVG	AVAQ	Custo (R\$)	Custo (R\$)
------------	-----	------	-------------	-------------

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

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

O principal direcionador dos custos foi o custo de aquisição de patisirana. Apesar do incremento neste tópico, a patisirana diminuiu em 64% os custos associados ao manejo da doença quando comparada ao BSC (Tabela 32). Este resultado se justifica pela eficácia da patisirana em manter ou melhorar o escore PND dos pacientes tratados, enquanto no braço BSC ocorre apenas a deterioração, com progressão da doença ao passar do tempo.

Tabela 32. Custos desagregados no caso base

Custos (R\$)	BSC	Patisirana (compra local)	Incremental (compra local)	Patisirana (importação direta)	Incremental (importação direta)
Medicamento	0	14.129.445	14.129.445	11.275.514	11.275.514
Outro*	0	1.740	1.740	1.740	1.740
Utilização de recursos de saúde**	1.140.816	405.345	-735.471	405.345	-735.471
Eventos adversos	9.115	6.789	-2.327	6.789	-2.327
Fim de vida	4.330	3.807	-523	3.807	-523
Custo total	1.147.505	14.388.644	13.241.139	11.565.665	10.418.161

Notas: *Inclui pré-medicação de patisirana; ** Inclui custos de medicamentos para melhores cuidados de saúde

6.3.2. Análises de cenário: população ITT do estudo APOLLO

Ao considerar a distribuição de entrada dos pacientes entre os estados de saúde conforme a linha de base do APOLLO, os resultados tiveram pequena alteração em relação ao caso base, conforme demonstrado na Tabela 33. Isto confirma que os resultados clínicos apresentados nas análises *post-hoc* também se transpõem para esta ACU e demonstra que os resultados do estudo APOLLO são aplicáveis à população específica em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada ao tafamidis.

Tabela 33. Resultados da análise de cenário para a população ITT do estudo APOLLO

Tecnologia	AVG	AVAQ	Custo (R\$) Modelo de compra local de patisirana	Custo (R\$) Modelo de importação direta de patisirana
Patisirana	10,96	7,37	14.368.262	11.548.547
BSC	9,71	-2,83	1.132.903	1.132.903
Incremental	1,26	10,20	13.235.359	10.415.644
RCUI (R\$/AVAQ)			1.297.849	1.021.350

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

6.3.3. Análise de cenário: patisirana versus inotersena

Na comparação *versus* inotersena, a patisirana foi considerada dominante, ou seja, com maior efetividade e menor custo. A patisirana foi associada a um ganho de 6.41 AVAQs, com redução de R\$ 7.458.032 no custo total – Tabela 34.

Tabela 34. Razão de custo-efetividade incremental na análise de cenário de patisirana *versus* inotersena

Tecnologia	AVG	AVAQ	Custo (R\$)
Patisirana (compra local)	10,97	6,69	14.388.644
Inotersena	9,71	0,28	21.846.676
Incremental	1,27	6,41	-7.458.032
RCEI (R\$/AVAQ)	Dominante		

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

A patisirana apresentou redução de 32% nos custos de aquisição de medicamento e de 65% nos custos associados ao manejo da doença, quando comparada a inotersena; o que representa também sob a perspectiva econômica, a sua melhor efetividade (Tabela 35).

Tabela 35. Custos desagregados na comparação com inotersena

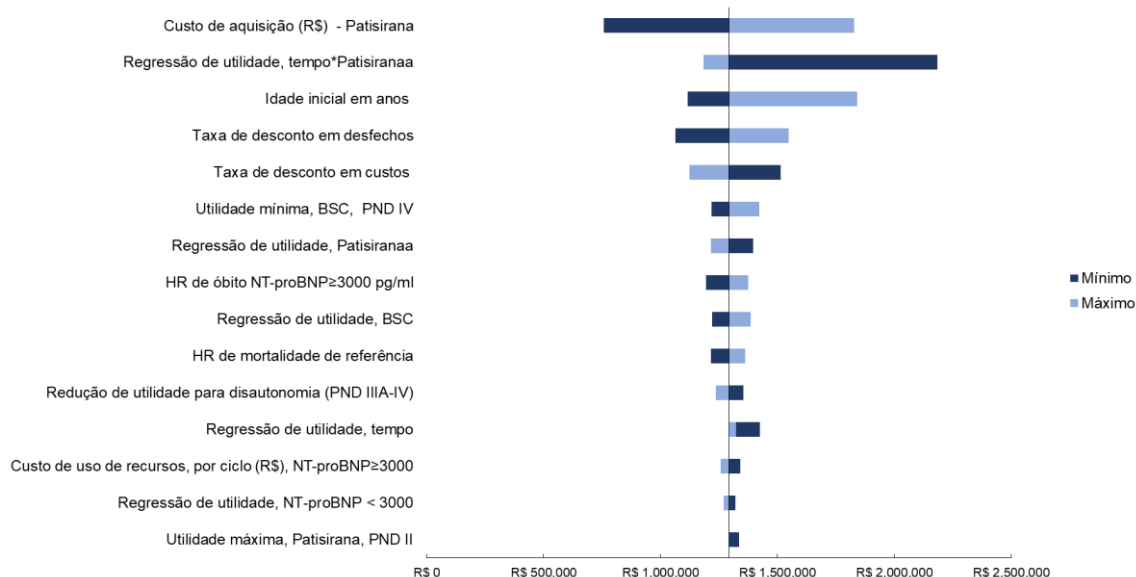
Custos (R\$)	Patisirana	Inotersena	Incremental
Medicamento	14.129.445	20.783.724	-6.654.279
Outro*	1.740	0	1.740
Utilização de recursos de saúde**	405.345	1.160.072	-754.727
Eventos adversos	6.789	2.799	3.990
Fim de vida	3.807	4.337	-530
Custo total	14.388.644	21.846.676	-7.458.032

Notas: *Inclui pré-medicação de patisirana; ** Inclui custos de medicamentos para melhores cuidados de saúde

6.3.4. Análise de sensibilidade determinística univariada

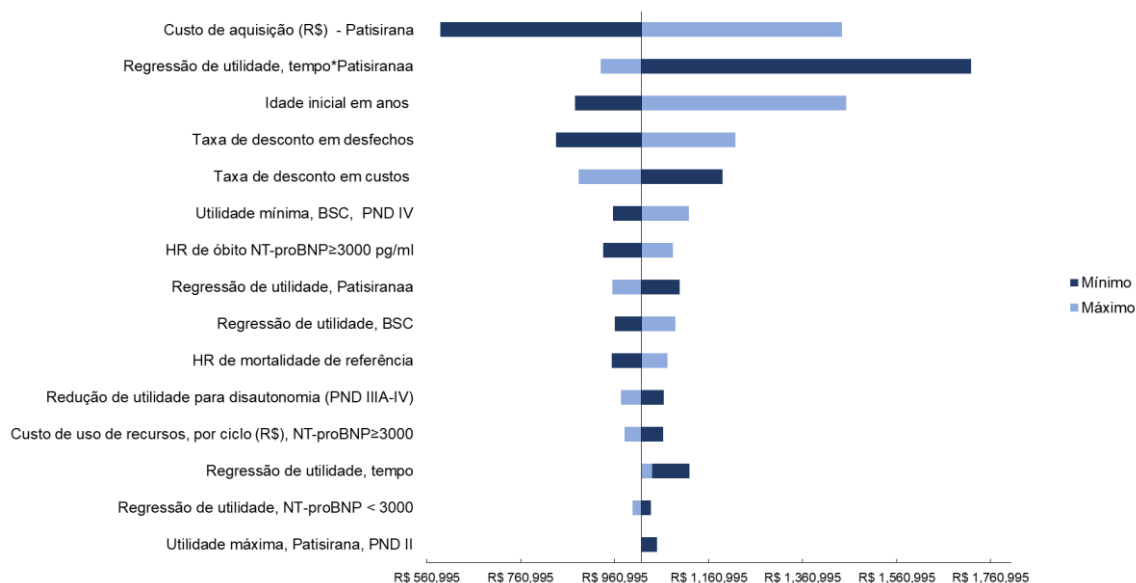
Os resultados da análise de sensibilidade univariada para a comparação entre patisirana e BSC, considerando o modelo de compra local de patisirana, estão demonstrados na Figura 41. Os parâmetros com maior influência na RCEI foram o custo de aquisição de patisirana, o parâmetro de regressão de tempo x tratamento com patisirana para utilidade e a idade de entrada no modelo. A RCEI variou de R\$ 720.251 a R\$ 2.294.101 por AVAQ ganho, sendo a máxima associada ao limite inferior do parâmetro de tempo x tratamento com patisirana.

Figura 41. Diagrama de tornado da comparação patisirana versus BSC – modo de compra local



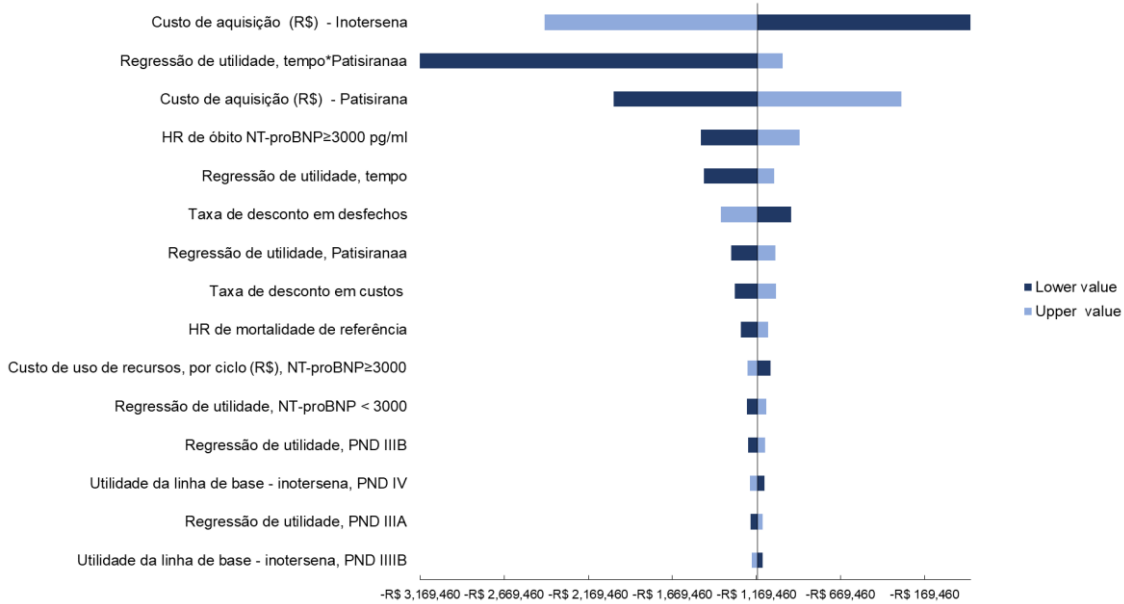
Para o modelo de importação direta, o nível de influência dos parâmetros foi semelhante, com RCUI variando de R\$ 560.995 a R\$ 1.805.004 por AVAQ ganho.

Figura 42. Diagrama de tornado da comparação patisirana versus BSC – modo de importação direta



Já na comparação com inotersena, o custo de aquisição dos medicamentos e o parâmetro de regressão de tempo x tratamento com patisirana para utilidade foram os principais parâmetros que impactaram no modelo, mas, em todas as variações a patisirana se manteve dominante.

Figura 43. Diagrama de tornado da comparação patisirana versus inotersena



6.3.5. Análise de sensibilidade probabilística

Os valores médios e o IC de 95% para os resultados da análise de sensibilidade probabilística, considerando o modelo de compra local e importação direta de patisirana, são apresentados na Tabela 36 e Tabela 37, respectivamente. O gráfico de dispersão demonstra as variações dos custos e AVAQs incrementais nas 1.000 iterações (Figura 44 e Figura 45). Em ambos os modelos de compra, a comparação com BSC demonstrou que patisirana se encontra no quadrante de custo e efetividade incremental em 99% das iterações.

Tabela 36. Resultados de análise de sensibilidade probabilística para patisirana versus BSC – modelo de compra local

Resultados do modelo	Média de valores	IC de 95%	
		Inferior	Superior
AVAQ incremental	8,79	2,71	13,97
Custo total incremental (R\$)	12.672.710	6.102.512	16.274.893
ICER (custo por AVAQ) (R\$)	1.442.411	970.769	3.500.383

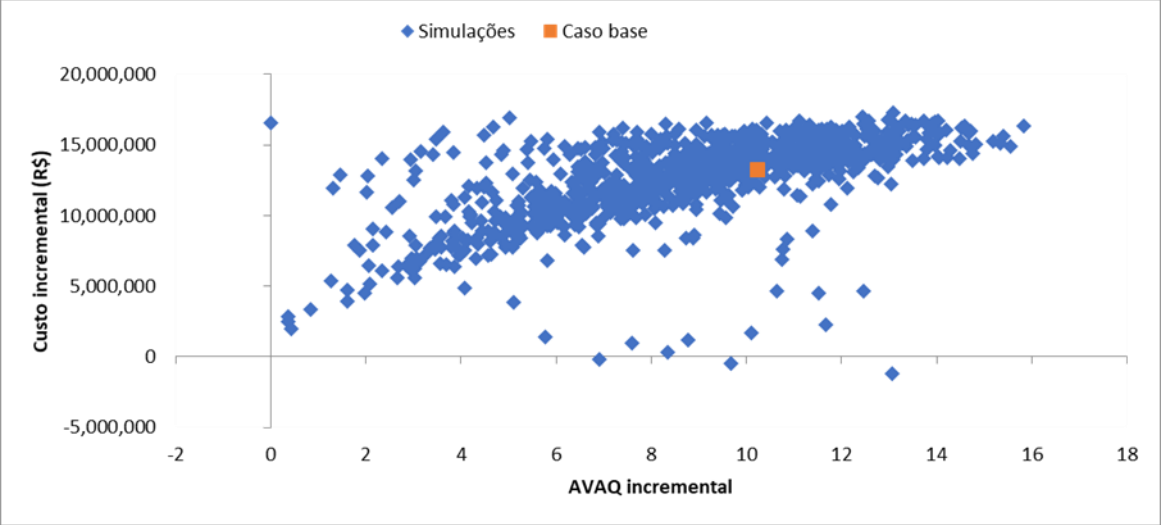
Abreviação: IC: Intervalo de confiança; ICER: Razão de custo-efetividade incremental; AVAQ: Anos de vida ajustada pela qualidade.

Tabela 37. Resultados de análise de sensibilidade probabilística para patisirana versus BSC – modelo de importação direta

Resultados do modelo	Média de valores	IC de 95%	
		Inferior	Superior
AVAQ incremental	8,70	2,77	14,04
Custo total incremental (R\$)	9.914.103	4.540.924	12.688.850
ICER (custo por AVAQ) (R\$)	1.139.706	790.074	2.582.005

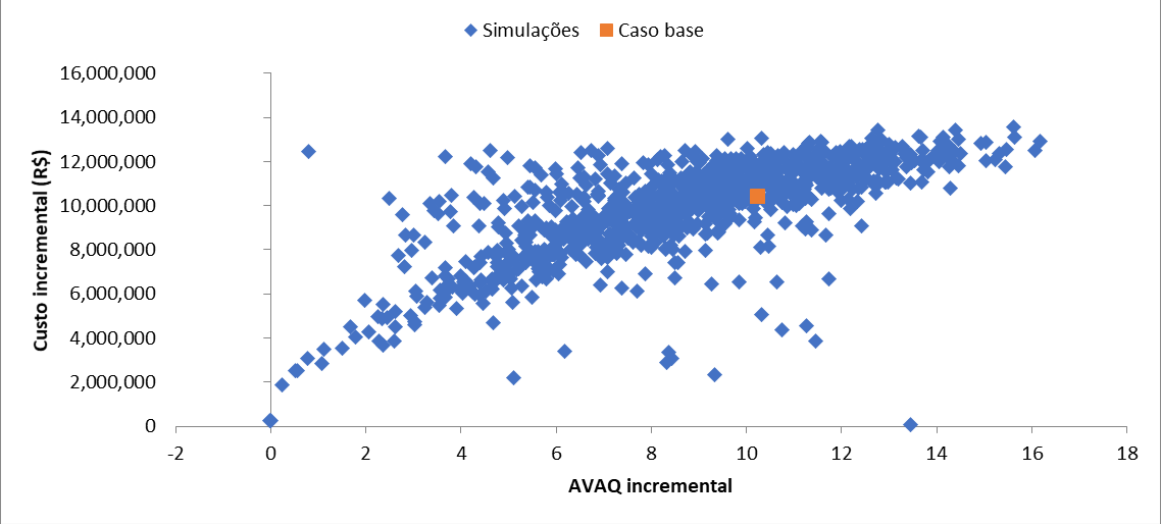
Abreviação: IC: Intervalo de confiança; ICER: Razão de custo-efetividade incremental; AVAQ: Anos de vida ajustada pela qualidade.

Figura 44. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de patisirana versus BSC – modelo de compra local



Notas: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

Figura 45. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de patisirana versus BSC – modelo de importação direta



Notas: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

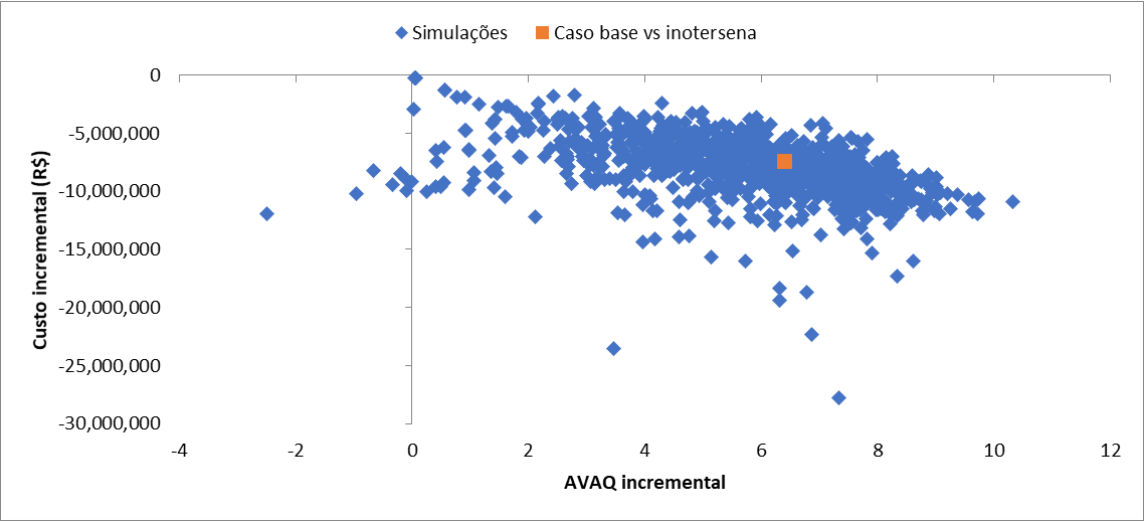
Já a comparação na comparação com inotersena, a patisirana demonstrou uma média de RCUI de -R\$ 1.403.174, com 99,2% das interações presentes no quadrante de dominância.

Tabela 38. Resultados de análise de sensibilidade probabilística para patisirana versus inotersena

Resultados do modelo	Média de valores	IC de 95%	
		Inferior	Superior
AVAQ incremental	5,65	0,97	8,79
Custo total incremental (R\$)	-7.925.906	-12.645.345	-3.504.211
ICER (custo por AVAQ) (R\$)	-1.403.174	-3.823.491	-727.963

Abreviação: IC: Intervalo de confiança; ICER: Razão de custo-efetividade incremental; AVAQ: Anos de vida ajustada pela qualidade

Figura 46. Resultados de 1000 simulações no PSA do ICER de patisirana versus inotersena



Notas: AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

7. Análise de Impacto Orçamentário

7.1. Objetivo

O objetivo desta análise de impacto orçamentário (AIO) foi estimar 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 presente análise foi conduzida utilizando-se o Microsoft Excel e comparou dois cenários:

- Cenário sem patisirana (ou Cenário Atual), no qual a patisirana não está disponível como uma opção para o tratamento, os pacientes estágio 2 recebem apenas BSC e os pacientes com resposta inadequada ao tafamidis recebem BSC e, caso ainda apresentem estágio 1, podem ser considerados para transplante hepático;
- Cenário com patisirana (ou Cenário Futuro), no qual a patisirana está disponível como opção para tratamento de pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio ou que apresentaram resposta inadequada ao tratamento com tafamidis.

7.2. Métodos

7.2.1. Horizonte temporal e taxa de desconto

De acordo com recomendações das diretrizes para análise de impacto orçamentário no Brasil (115), foi adotado um horizonte temporal de cinco anos e não foi utilizada taxa de desconto.

7.2.2. Estrutura do modelo

Este modelo calcula os custos totais associados às opções terapêuticas disponíveis nos cenários atuais e futuro ao longo de um horizonte de cinco anos. O impacto orçamentário é calculado anualmente e para o período acumulado de cinco anos através da diferença dos custos totais entre os cenários atual e futuro. No ano 1, considera-se toda a população prevalente elegível à patisirana, BSC ou transplante de fígado. A partir do segundo ano, estes pacientes continuam a ser acompanhados, da mesma forma que novos pacientes – incidentes, calculados a partir do crescimento populacional – entram no modelo.

Os benefícios clínicos e custos associados ao tratamento com patisirana e BSC foram extraídos da ACU. Os mesmos parâmetros clínicos e de uso de recursos e custos apresentados na Seção 6.2 foram aplicados ao horizonte de cinco anos desta AIO.

Dada a ausência de dados clínicos específicos de acompanhamento de pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia, resposta inadequada ao tafamidis, que permanecem em estágio 1 e realizam transplante hepático, foram considerados apenas os custos do procedimento e acompanhamento (ver Seção 7.2.5), mantendo os parâmetros clínicos utilizados para BSC. Esta premissa considera que todos os pacientes transplantados também receberão BSC.

7.2.3. Estimativa da população elegível

Os métodos epidemiológicos e de demanda aferida foram usados para o cálculo da população de pacientes com amiloidose ATTRh em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis elegível ao tratamento com patisirana no SUS.

A população prevalente em estágio 1 e 2 foi estimada pela abordagem epidemiológica, enquanto o número de pacientes previamente tratados com tafamidis foi avaliado a partir da abordagem de demanda aferida.

Cálculo do número de pacientes vivendo com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2 no Brasil

Primeiramente, foi necessário determinar o número de indivíduos com amiloidose ATTRh no país. Parman et al. (2016) reportou a prevalência de amiloidose ATTRh na população luso-brasileira e não-luso-brasileira de 2,4 casos a cada 100 mil habitantes (50). Aplicando-se esta prevalência à população brasileira reportada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estimou-se um total de 3.995 pacientes adultos com ATTRh no primeiro ano.

Sequeira et al. (2022) apontou uma estimativa de 52,78% pacientes em estágio 1, com escore PND I e PND II. Para o estágio 2, estima-se uma porcentagem de 25%, com escore PND IIIa e PND IIIb (7). Assim, calculou-se que, entre os 3.995 pacientes prevalentes no primeiro ano, 999 apresentariam estágio 2.

Número de pacientes diagnosticados com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 2

Frente aos desafios impostos pelo cenário de diagnóstico de doenças raras no Brasil e as características multissistêmicas associadas a doença, há um complicador para a conclusão do diagnóstico e sabe-se que nem todos os pacientes receberão diagnóstico correto de amiloidose ATTRh (116,117).

Atualmente, apenas dois estudos identificaram pacientes brasileiros com ATTRh, sendo 108 tratados no em um centro de referência (113) e outros 442 indivíduos

identificados em 15 centros de referência (118). Por se tratar de centros de referência no cuidado de pacientes com ATTRh em regiões diferentes do Brasil, assumiu-se que não haveria cruzamento dos pacientes entre os centros. Dessa forma, ao considerar estes 550 pacientes identificados, frente aos potenciais 3.953 pacientes prevalentes, assumiu-se uma taxa de diagnóstico de 13,91%. Dessa forma, entre os 999 pacientes prevalentes em estágio 2 no primeiro ano, 139 estariam diagnosticados e seriam elegíveis à patisirana (Tabela 39).

Número de pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia que apresentaram resposta inadequada ao tafamidis

Para pacientes em estágio 1 que são não responsivos ao tratamento com tafamidis, considerou-se a estimativa epidemiológica, aplicando um percentual de 29,5% aos pacientes diagnosticados de acordo com o estudo de Monteiro et al. (2019) estimou que realizou a estimativa de pacientes que não seriam responsivos ao tratamento com tafamidis (119).

Tabela 39. Estimativa epidemiológica

Parâmetro	ANO 2022	2023	2024	2025	2026	2027
População brasileira	161.775.439	163.465.276	165.088.471	166.606.553	168.071.704	169.485.837
Total de pacientes com hATTR ≥ 18 anos¹	3.953	3.995	4.034	4.071	4.107	4.142
Pacientes em estágio 1²	2.087	2.108	2.129	2.149	2.168	2.186
Pacientes em estágio 2²	988	999	1.099	1.018	1.027	1.035
Pacientes em estágio 1 diagnosticados³	290	293	296	299	302	304
Pacientes em estágio 2 diagnosticados³	138	139	140	142	143	144
Pacientes não responsivos ao tafamidis⁴	86	87	87	88	89	90

¹ Estimativa de acordo com resultados do estudo de Schmitz et al. (2018) (50). ² Estimativa de acordo com resultados do estudo de Sequeira et al. (2022) (7). ³ Estimativa de acordo com resultados do estudo de Sequeira et al. (2020) (113) e Moreira et al. (2022) (118). ⁴ Estimativa de acordo com o estudo de Monteiro et al. (2019) onde 29,5% dos pacientes não respondem ao tratamento com tafamidis.

Para confirmar este número, realizou-se uma análise de DataSUS. A partir do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), identificou-se o número de pacientes distintos que utilizaram o medicamento entre os anos de 2019 e 2021 através do procedimento 06.04.54.006-0 - TAFAMIDIS 20 MG CÁPSULA.

Ao total, 119 pacientes utilizaram tafamidis em 2019, 253 indivíduos no ano seguinte e 368 em 2021 (120,121). Com base nos resultados e na estimativa de crescimento populacional do IBGE foi calculado uma estimativa de pacientes que seriam elegíveis ao uso do tafamidis nos anos posteriores (Tabela 40).

Tabela 40. Pacientes em uso de tafamidis via DataSUS

Dados DataSUS	Dados de mundo real			Estimativa de população					
	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Pacientes em tratamento com tafamidis¹	119	253	368	371	373	376	378	380	382
Crescimento populacional IBGE²	-	-	-	0,71%	0,68%	0,65%	0,62%	0,59%	0,56%

¹ Número de pacientes em tratamento com tafamidis de acordo com dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DataSUS (121). ² Projeção de crescimento populacional pelo IBGE (120).

Por fim, foi estimada a porcentagem de pacientes que não apresentam resposta ao tratamento com tafamidis a partir de dados disponíveis na literatura. O estudo de Monteiro et al. (2019) estimou que 29,50% dos indivíduos em estágio 1 em uso do medicamento não alcançariam resposta adequada (119). Portanto, dos 373 pacientes que estariam em tratamento com tafamidis no ano 1, estimou-se que 110 apresentariam resposta inadequada e seriam; portanto, elegíveis ao tratamento com patisirana (Tabela 41).

Tabela 41. Estimativa de pacientes não responsivos ao tratamento com tafamidis via DataSUS e por estimativa epidemiológica

	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

Uma vez que a estimativa de pacientes com resposta inadequada ao tafamidis utilizando a abordagem de demanda aferida foi maior do que a abordagem epidemiológico, ela foi adotada como caso base.

Entre os pacientes que apresentam resposta inadequada ao tafamidis, aqueles que ainda apresentem polineuropatia em estágio 1 podem ser avaliados para elegibilidade ao transplante hepático.

Número de pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia que apresentaram resposta inadequada ao tafamidis e são elegíveis ao transplante hepático

Conforme os critérios estabelecidos pelo PCDT de PAF, os pacientes que têm resposta inadequada ao tafamidis e ainda apresentem polineuropatia em estágio 1 podem ser avaliados para elegibilidade ao transplante hepático (27). Para representar essa possibilidade de conduta clínica, considerou-se que uma parcela dos pacientes poderia ser encaminhada ao transplante. Isto se aplicou aos cenários atual e futuro.

Considerou-se que, dos pacientes que apresentam resposta inadequada ao tafamidis, 63,3% ainda apresentarão polineuropatia em estágio 1. Esta premissa foi baseada no estudo observacional de Ungerer et al. (2020), que acompanhou 168 pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia por 20 anos, incluindo 77 pacientes que realizaram tratamento com tafamidis. Ao final do período de acompanhamento, o dado de estágio de polineuropatia estava disponível para 49 pacientes, dos quais 63,3% permaneciam em estágio 1 (122). Apesar de este dado não refletir exatamente a população tratada com tafamidis, nenhum outro tratamento foi utilizado nesta coorte e; portanto, pode-se considerar que esta premissa é conservadora, ao assumir que a maior parte dos pacientes permanecerá em estágio 1, mesmo com o caráter progressivo da doença.

Ainda, conforme avaliado por médicos especialistas em amiloidose ATTRh no Brasil, a maioria dos pacientes não será de fato elegível ao transplante, principalmente por, neste estágio da doença, já apresentarem acometimento cardíaco e/ou renal. Portanto, considerou-se que apenas 20% dos pacientes iriam de fato receber transplante.

Assim, dos 110 pacientes que apresentariam resposta inadequada ao tafamidis, 14 seriam elegíveis a transplante hepático (Tabela 43).

Tabela 42. Estimativa de pacientes com resposta inadequada ao tafamidis que serão elegíveis ao transplante hepático

	2023	2024	2025	2026	2027
Pacientes com resposta inadequada ao tafamidis (demanda aferida)	110	111	111	112	113
Pacientes que ainda serão estágio 1	70	70	71	71	71
Pacientes que serão elegíveis ao transplante hepático	14	14	14	14	14

População elegível total

Para totalizar a população elegível ao tratamento com patisirana, somaram-se os pacientes em estágio 2 e os pacientes com resposta inadequada ao tadamidis pelo método demanda aferida. A população elegível total por ano está demonstrada na Tabela 43.

Tabela 43. Estimativa de pacientes com amiloidose ATTRh e polineuropatia em estágio 2 ou com resposta inadequada ao tafamidis

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

7.2.4. Participação de mercado (*market share*)

No cenário atual, considerou-se que 5,60% dos pacientes fariam transplante hepático no primeiro ano. Este valor foi calculado considerando que 14 pacientes do total de 249

seriam elegíveis ao procedimento. Para os anos subsequentes, aplicou-se ao número de pacientes no primeiro ano a taxa de crescimento populacional descrita na Tabela 40.

Para o cenário futuro, foram considerados três cenários de difusão da patisirana entre os pacientes elegíveis. No cenário base, a participação de mercado da patisirina no primeiro ano é de 20%, com incrementos anuais de 10% (Tabela 45). Em um cenário de difusão lenta, a adoção inicia com 10% no primeiro ano, chegando a 30% ao final de cinco anos (Tabela 46). Por fim, em um cenário de difusão rápida, adota-se 40% de uso no primeiro ano, atingindo 80% ao final do período (Tabela 47).

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.

Tabela 44. Distribuição de pacientes no cenário atual

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

Tabela 45. Estimativa de difusão da tecnologia cenário futuro (caso base)

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

Tabela 46. Estimativa de difusão lenta da tecnologia

	2023	2024	2025	2026	2027
Patisirana	10%	15%	20%	25%	30%
BSC	85,2%	80,2%	75,2%	70,2%	65,1%
Transplante hepático + BSC	4,8%	4,8%	4,8%	4,8%	4,8%
Número de pacientes tratados com patisirana	25	38	51	64	77

Tabela 47. Estimativa de difusão rápida da tecnologia

	2023	2024	2025	2026	2027
Patisirana	40%	50%	60%	70%	80%
BSC	57,2%	47,2%	37,2%	27,1%	17,1%
Transplante hepático + BSC	2,8%	2,8%	2,8%	2,9%	2,9%
Número de pacientes tratados com patisirana	100	126	152	178	205

7.2.5. Uso recursos e custos

Foram considerados custos médicos diretos e os parâmetros foram os mesmos adotados na ACU (ver Seção 6.2.10). Assim como na ACU, foram estimados os resultados de impacto orçamentário considerando as duas modalidades de compra

propostas para a aquisição de patisirana – importação direta (sem PIS/COFINS e sem ICMS) ou compra local (com PIS/COFINS e 18% de ICMS).

Para transplante hepático, foram incluídos os custos do procedimento, custos de acompanhamento e custos de imunossupressão. O uso de recursos para o procedimento e acompanhamento foi baseado em opinião de especialistas clínicos. Para imunossupressão, foram considerados os tratamentos reportados no Monitoramento do transplante hepático no Brasil: 2000 a 2015, publicado pela Conitec (123). Os custos de procedimentos foram extraídos do SIGTAP e os custos de medicamentos foram extraídos do BPS, consultado em julho de 2022. Os custos por ciclo estão descritos na Tabela 51. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de patisirana para o cenário de difusão lenta e o detalhamento do microcusteio está disponível no Apêndice VIII.

Tabela 48. Custos associados ao transplante hepático

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

7.2.6. Análise de sensibilidade univariada

Para esta análise de AIO, foi desenvolvida uma análise de sensibilidade univariada para avaliar o efeito da incerteza dos parâmetros adotados. Os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade se encontram no Apêndice VII.

7.3. Resultados

7.3.1. Caso base

Na Tabela 49 estão dispostos os custos anuais totais e incremental para o cenário referência para os pacientes com e sem uso de patisirana. Para o modelo de compra local, 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.

Tabela 49. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de patisirana para o caso base

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

Impacto orçamentário – compra local	63.278.604	93.318.381	120.995.708	148.500.067	177.014.859	603.107.619
Cenário com patisirana – importação direta	64.938.009	90.962.329	119.171.485	144.293.189	168.015.940	587.380.952
Impacto orçamentário – importação direta	50.182.968	73.912.406	95.286.312	116.549.278	138.745.910	474.676.874

Considerando a difusão rápida de patisirana após a incorporação, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos fica em R\$ 901,8 milhões para o modelo de compra local, e R\$ 710,1 milhões para o modelo de importação direta (Tabela 50).

Tabela 50. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de patisirana para o cenário de difusão rápida

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	141.312.249	171.942.093	204.177.635	233.800.605	263.237.993	1.014.470.575
Impacto orçamentário – compra local	126.557.209	154.892.170	180.292.462	206.056.694	233.967.963	901.766.498
Cenário com patisirana – importação direta	115.120.977	139.733.052	165.865.573	189.452.746	212.636.552	822.808.899
Impacto orçamentário – importação direta	100.365.937	122.683.129	141.980.400	161.708.835	183.366.522	710.104.822

Por fim, considerando o cenário de difusão lenta, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos varia de R\$ 237,3 milhões no modelo de importação direta a R\$ 301,5 milhões no modelo de compra local (Tabela 51).

Tabela 51. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de patisirana para o cenário de difusão lenta

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	46.352.837	63.705.537	84.379.699	101.990.798	117.774.373	414.203.246
Impacto orçamentário – compra local	31.597.796	46.655.614	60.494.526	74.246.887	88.504.344	301.499.168
Cenário com patisirana – importação direta	39.805.019	54.002.550	71.525.001	86.015.404	98.639.899	349.987.873
Impacto orçamentário – importação direta	39.805.019	54.002.550	71.525.001	86.015.404	98.639.899	349.987.873

7.3.2. Análise de sensibilidade

Os resultados da análise de sensibilidade univariada, considerando o cenário base de difusão como referência, estão apresentados na Figura 47 e Figura 48. 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 5 anos para o modelo de importação direta e de R\$ 336.163.866 a R\$ 894.976.463 para o modelo de compra local.

Figura 47. Diagrama de tornado do impacto orçamentário – modelo de importação direta

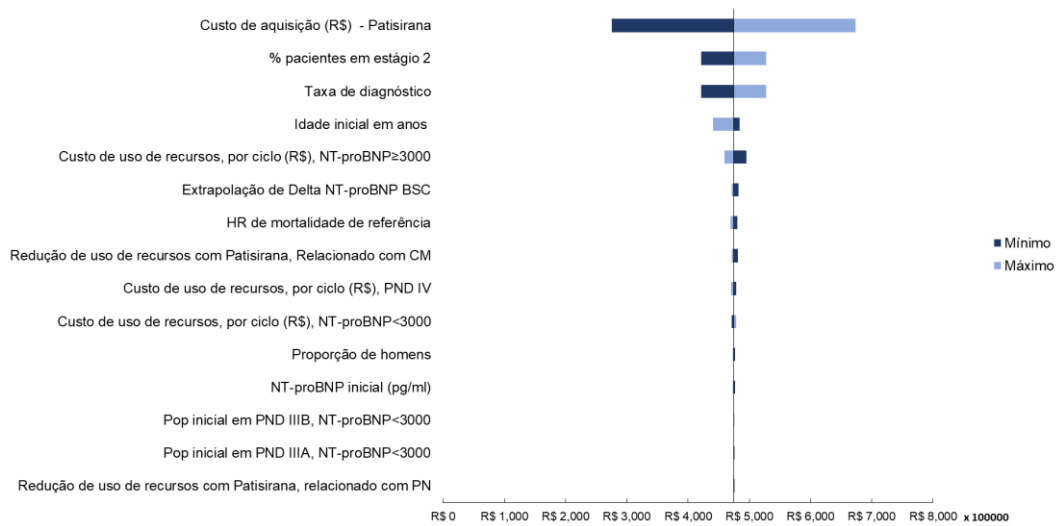
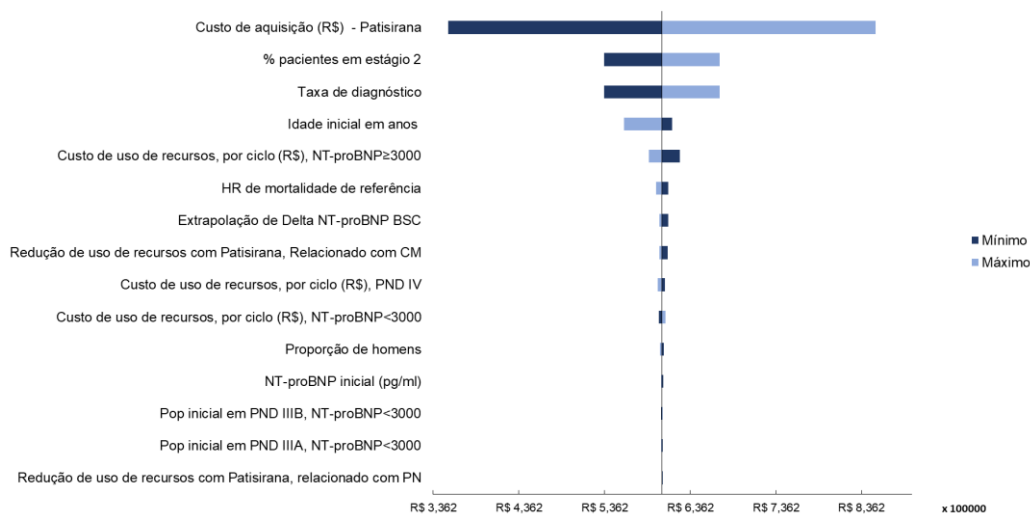


Figura 48. Diagrama de tornado do impacto orçamentário – modelo de compra local



8. Avaliações de agências internacionais de ATS

8.1. National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Inglaterra e País de Gales) (124)

Em 2019, o NICE publicou uma recomendação favorável para o tratamento de pacientes adultos com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 1 e 2. De acordo com a agência, no momento da avaliação da tecnologia havia poucas opções modificadoras da doença disponíveis e que as evidências clínicas apresentadas no ensaio clínico demonstraram uma redução do comprometimento causado pela doença e melhora na qualidade de vida. A agência levou em consideração fatores como os benefícios em saúde de se interromper e potencialmente reverter a condição clínica da doença, a raridade e gravidade da condição, o benefício potencial a longo prazo e a natureza inovadora de patisirana.

8.2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH (Canadá) (125)

Em julho de 2019, o CADTH publicou recomendação positiva para utilização da patisirana no tratamento de adultos com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 1 e 2, sob condição de redução de preço. A agência canadense reconheceu que existe uma necessidade não atendida quanto ao tratamento desses pacientes, visto que as opções disponíveis (transplante de fígado e diflunisal) no país apresentavam limitações relevantes. Desse modo, em razão da raridade, severidade, condição progressiva e potencialmente fatal da doença, o CADTH aprovou o reembolso de patisirana dado o potencial em retardar ou interromper a progressão da doença e melhorar os sintomas associados a amiloidose ATTRh.

8.3. Gemeinsame Bundesausschuss – G-BA (Alemanha) (76)

Em 2019, G-BA publicou uma recomendação positiva para utilização de patisirana para tratamento de amiloidose ATTRh. De acordo com o comitê avaliador, a patisirana demonstrou um “benefício adicional considerável”, que é a segunda designação mais alta considerada e que corresponde a uma melhora considerável nos benefícios proporcionados pela terapia, não alcançados anteriormente pelo tratamento padrão. Além disso, foi destacado questões de perfil de segurança do medicamento.

8.4. Haute Autorité de Santé – HAS (França) (126)

A agência francesa deliberou em julho de 2019, uma recomendação favorável para a utilização de patisirana em pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em

estágio 1 e 2. No momento da avaliação, somente o tafamidis e transplante de fígado estavam disponíveis, sendo a primeira tecnologia indicadas somente para pacientes em estágio 1 e ao transplante para indivíduos com alta gravidade da doença. Nesse sentido, patisirana foi avaliada como primeira linha de tratamento para a indicação pleiteada. Por conseguinte, a recomendação do uso da patisirana foi baseada no alto benefício clínico demonstrado nos ensaios clínicos. Patisirina foi considerada uma tecnologia importante, cujo benefício clínico pode ter impacto em saúde pública.

8.5. Scottish Medicines Consortium – SMC (Escócia) (127)

Em junho de 2019, o SMC publicou recomendação favorável para o uso de patisirana no tratamento de pacientes com amiloidose ATTRh com polineuropatia em pacientes adultos no estágio 1 e 2. O Comitê avaliador considerou que a melhora substancial na qualidade de vida, e ausência de outros tratamentos de benefício comprovado como pontos importantes para a tomada de decisão. Além disso, como a patisirana foi avaliada como medicamento ultra órfã, o SMC decidiu aceitar a tecnologia mesmo com um grau de incerteza na parte econômica.

8.6. Tandvårds-och Läkemedelsförmånsverket – TLV (Suécia) (76)

A agência sueca reportou que patisirana demonstrou efeitos positivos clinicamente relevantes para os desfechos avaliados pelo ensaio clínico. O TLV também observou um efeito sustentado de patisirana a longo prazo com base nos dados de acompanhamento para 36 meses. Apesar da avaliação fármaco econômica da agência, o TLV não publicou uma recomendação formal de reembolso.

8.7. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – Infarmed (Portugal) (128)

A Infarmed avaliou a patisirana para o tratamento de amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 1 ou 2 e conclui que, para pacientes em estágio 1 com progressão da doença com tafamidis e pacientes em estágio 2, o medicamento apresenta valor terapêutico agregado, em comparação ao BSC. Os resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário foram considerados aceitáveis pela agência.

8.8. Comparação entre as recomendações de agências internacionais de ATS para patisirana e inotersena

Apesar de não estar incorporada ao SUS, a inotersena já foi também avaliada por múltiplas agências internacionais de ATS. O pesquisador Sergio Iannazzo publicou uma

comparação entre as recomendações realizadas por agências internacionais de ATS para os medicamentos patisirana e inotersena. As principais características destes processos estão descritas na Tabela 52.

Tabela 52. Comparação entre as recomendações de ATS de patisirana e inotersena

Agência	Patisirana	Inotersena
NICE	Recomendado para a indicação total de bula, sob acordo comercial. Benefícios clínicos consideráveis em termos de interrupção da progressão da doença e potencialmente revertendo a condição a longo prazo.	Recomendado para a indicação total de bula, sob acordo comercial. Benefícios clínicos importantes ao retardar a progressão da doença; porém evidência insuficiente sobre os benefícios à saúde a longo prazo.
SMC	Aceito para uso pelo NHS da Escócia. Considerado "grande avanço terapêutico", com melhora de qualidade de vida e redução de incapacidade em comparação aos cuidados de suporte.	Aceito para uso pelo NHS da Escócia. Considerado "avanço terapêutico" que retardou a progressão da polineuropatia.
CADTH	Recomendado com condições. Reanálise do modelo do fabricante constatou que a inotersena foi dominada extensivamente pela patisirana.	Recomendado com condições. Apresentou apenas comparação entre inotersena e melhores cuidados de suporte.
G-BA	Considera que existe um benefício adicional considerável.	Considera que o benefício clínico adicional não é quantificável.
HAS	Recomendado como primeira linha de tratamento. Considerada tecnologia importante, com melhoria moderada no benefício (ASMR III) e impacto em saúde pública.	Recomendado como segunda linha para pacientes incapazes de receber a patisirana. Considerada tecnologia importante, com melhoria pequena no benefício (ASMR IV) e impacto improvável em saúde pública.
TLV	Efeito estatisticamente significativo em diversos desfechos clínicos e reportados pelos pacientes.	Efeito estatisticamente significativo em diversos desfechos clínicos e reportados pelos pacientes. Associado a certas contraindicações e necessidade de monitoramento.

9. Considerações finais

A amiloidose ATTRh é uma doença rara, de caráter multissistêmico e com apresentação heterogênea. As principais manifestações da doença envolvem a polineuropatia progressivamente debilitante e acometimento cardíaco (129). A progressão da doença promove fraqueza motora e generalizadas, incapacidade para realizar as atividades da vida diária, perda de deambulação e declínio no funcionamento físico (11,23).

Mundialmente, estima-se que cerca de 50.000 pessoas sejam portadoras amiloidose ATTRh e o Brasil se destaca como uma das regiões endêmicas (14). Embora o país apresente números expressivos da doença, o diagnóstico tardio ou errôneo é comumente relatado pelos pacientes, o que pode levar a maior deposição de fibrilas amiloides nos tecidos e maior progressão da doença (53).

O PCDT publicado em 2018 recomenda apenas uma terapia medicamentosa que reduz a progressão da doença para pacientes em estágio 1, o tafamidis (27). Assim, pacientes que não apresentem resposta adequada ao tafamidis, caso ainda possuam polineuropatia em estágio 1, podem ser avaliados para elegibilidade ao transplante hepático; entretanto, pela complexidade do procedimento, perfil de elegibilidade necessário e barreiras de acesso ao procedimento, sua realização é baixa no Brasil. Caso estes pacientes já evoluam para polineuropatia em estágio 2, assim como aqueles diagnosticados de início em estágio 2, não haverá opções terapêuticas que atuem no retardo da progressão da doença, ficando limitados ao tratamento das manifestações sintomáticas.

A patisirana atua em um processo natural chamado de RNA de interferência, que promove a degradação do RNA mensageiro da proteína TTR, resultando em redução da proteína sérica e consequentemente redução dos depósitos amiloides nos tecidos (77). O medicamento é considerado inovador por bloquear a síntese da proteína alvo.

A síntese das evidências disponíveis a respeito do uso de patisirana para tratamento de amiloidose ATTRh foi um dos objetivos desse dossiê. Para tal, foi utilizada a estratégia de revisão sistemática da literatura nas principais bases de dados. Entre as 11 publicações incluídas, destaca-se ensaio clínico randomizado de fase 3, APOLLO (87). Seus resultados demonstraram a superioridade de patisirana em relação ao placebo para a alteração na escala mNIS+7 (-34,0 pontos; $p < 0,001$), para qualidade de vida (melhora de 51,4% dos pacientes na escala Norfolk QOL-DN, comparado a 10,4% no grupo placebo), para manutenção ou melhora no escore PND (73%, comparado a 30% no grupo placebo), além de outros desfechos significativos como a capacidade de caminhar, estado nutricional e sintomas autonômicos. Ademais, a patisirana foi bem

tolerada e segura, com a maioria dos eventos de gravidade leve ou moderada e sem diferenças significativas em relação ao placebo (87). Em suma, o tratamento com patisirana trouxe melhora em múltiplas manifestações clínicas das pacientes com amiloidose ATTRh.

Entre os pacientes incluídos no estudo APOLLO, 53% estavam em estágio 2 da doença e 53% haviam sido previamente tratados com estabilizador de TTR (33% com tafamidis e 20% com diflunisal). Para estes subgrupos, que incluem a população-alvo deste dossiê, os resultados de eficácia foram similares à população geral do estudo. A diferença média na escala mNIS+7 para estes dois grupos foi de -38,24 (IC 95% -47,00 a -29,49) e -38,30 (IC 95% -46,11 a -30,49), respectivamente (87). Além disso, uma análise *post-hoc* demonstrou que o uso de patisirana em pacientes que fizeram uso prévio de tafamidis ou diflunisal trouxe benefícios na polineuropatia e qualidade de vida similares aos pacientes que eram virgens de tratamento. Portanto, foi observado que indivíduos que descontinuaram o tratamento com tafamidis devido à progressão da doença, ou por outros motivos, podem ser beneficiados com a estabilização ou melhora da polineuropatia e qualidade de vida com a troca de tratamento para patisirana (92).

É importante destacar que os resultados do estudo APOLLO demonstram que a patisirana, além de apenas estabilizar a progressão da doença, pode promover também a melhora na escala mNIS+7, nos desfechos de qualidade de vida e na mudança do escore PND; enquanto a grande maioria dos pacientes não tratados apresentam uma piora progressiva da doença (87).

O estudo APOLLO apresentou alta qualidade metodológica, com baixo risco de viés para todos os desfechos avaliados e alta qualidade de evidência, promovendo um alto nível de certeza sobre o benefício de patisirana para tratamento de pacientes com amiloidose ATTRh, inclusive para pacientes com polineuropatia em estágio 2 e previamente tratados com tafamidis.

Esses resultados promissores encontrados para patisirana foram levados em consideração pelas agências de avaliação de tecnologia internacionais. Dentre os países que apresentaram parecer favorável ao uso de patisirana para tratamento de amiloidose ATTRh, destacam-se o Reino Unido, Escócia, Canadá, Alemanha, França, Espanha, Suécia e Portugal (76). Os principais motivos apresentados nos relatórios para tomada de decisão foram a alta gravidade da doença, o potencial da patisirana em interromper e possivelmente reverter a condição clínica, os benefícios clínicos e de qualidade de vida que podem ser alcançados com a terapia e a natureza inovadora do medicamento. Além disso, muitas agências também consideraram o benefício de patisirana como superior ao da inotersena, outro medicamento indicado para a mesma população e que está atualmente em avaliação pela CONITEC.

Sob a perspectiva do SUS, a ACU demonstrou que a patisirana apresenta maior efetividade e maior custo quando comparada ao BSC, com RCU de R\$ 1.017.540 (importação direta) e 1.293.260 (compra local) por AVAQ ganho no caso base. Esta análise foi construída a partir dos desfechos clínicos apresentados no APOLLO, os quais demonstraram ser aplicáveis à população em estágio 2 ou que apresentaram resposta inadequada ao tafamidis. O mesmo modelo foi utilizado nos processos de incorporação da patisirana em múltiplos países e amplamente aceito pelas agências de ATS (ver Seção 8).

Nesta análise, devido o comparador ser limitado a BSC, nota-se que há uma piora progressiva da doença na coorte simulada para este braço. Uma vez que a transição para estados PND mais avançados aumenta ao longo do tempo horizonte e um decréscimo de utilidade significativo se acumula, totalizando AVAQs negativos para o BSC. Em contrapartida, devido à eficácia da patisirana em não apenas barrar o avanço da doença, mas também em melhorar o escore PND dos pacientes, ao final da ACU soma-se um incremento de 10,24 AVAQs para patisirana, comparado ao BSC.

Em relação aos custos, a patisirana apresentou um incremento de R\$ 10,4 milhões (importação direta) e R\$ 13,2 milhões (compra local) no caso base, o que é justificável frente ao comparador BSC. Apesar deste aumento ser majoritariamente associado ao custo do medicamento, é válido destacar que, devido à eficácia da patisirana, os custos associados ao cuidado sintomático dos pacientes nos estados de saúde são reduzidos em 64%.

Em uma análise de cenário, quando comparada à inotersena, a patisirana foi dominante, ou seja, com maior efetividade e menor custo. O aumento de AVAQs totalizou 6,41, com redução de R\$ 7,5 milhões na ACU, o que demonstra que a patisirana é, além de uma opção mais eficaz, um tratamento menos custoso para solucionar uma necessidade médica ainda não atendida.

A partir dos mesmos parâmetros clínicos e econômicos, estimou-se que o impacto orçamentário da incorporação de patisirana seria de aproximadamente R\$ 475 milhões (importação direta) ou R\$ 603 milhões (compra local) em cinco anos no cenário base de difusão, o que é justificável para uma população que sofre de uma doença rara e que, até então, não possui nenhum tratamento disponível.

Em suma, a patisirana se destaca como uma importante opção de tratamento para pacientes que não apresentam resposta adequada com tafamidis e para pacientes em estágio 2, trazendo a essas populações uma nova possibilidade de controle ou reversão das manifestações clínicas da doença. Dessa forma, a incorporação ao SUS de patisirana representa uma estratégia para aprimorar a linha de cuidado para esta doença, consistente com os princípios de integralidade e equidade do SUS.

10. Referências

1. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid Neuropathies. *Mt Sinai J Med A J Transl Pers Med*. 2012 Nov;79(6):733–48.
2. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S-I, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007 Jan;14(3):179–83.
3. Hazenberg BPC. Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 May;39(2):323–45.
4. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux J-F, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis*. *Amyloid*. 2016 Jul;23(3):194–202.
5. Pharmaceuticals A. hATTR Target Evaluation Study: discussion and recommendations. Data File. 2017;
6. Eisele YS, Monteiro C, Fearn C, Encalada SE, Wiseman RL, Powers ET, et al. Targeting protein aggregation for the treatment of degenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 Nov;14(11):759–80.
7. 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*. 2022 Mar;80(3):262–9.
8. Gertz MA. Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges. *AJMC*. 2017;23(7).
9. Hou X, Aguilar M-I, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. *FEBS J*. 2007 Apr;274(7):1637–50.
10. Hanna M. Novel Drugs Targeting Transthyretin Amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep*. 2014 Mar;11(1):50–7.
11. Conceição I, González - Duarte A, Obici L, Schmidt HH - J., Simoneau D, Ong M, et al. “Red - flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016 Mar;21(1):5–9.
12. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):31.
13. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):1036–43.
14. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015 Nov;47(8):625–38.
15. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Stewart M, Hopps M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Dec;14(1):34.
16. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(7):520–8.
17. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: Gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):61.
18. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*.

2015 Apr;22(2):123–31.

19. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SDJ, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*. 2012 May;33(9):1120–7.
20. GERTZ MA, KYLE RA, THIBODEAU SN. Familial Amyloidosis: A Study of 52 North American-Born Patients Examined During a 30-Year Period. *Mayo Clin Proc*. 1992 May;67(5):428–40.
21. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Oct;106(10):528–40.
22. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis: Pathogenesis and treatment. *Neurology*. 2001 Feb;56(4):431–5.
23. Dharmarajan K, Maurer MS. Transthyretin Cardiac Amyloidoses in Older North Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Apr;60(4):765–74.
24. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015 Mar;20(2):163–78.
25. Dzung JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012 Nov;98(21):1546–54.
26. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J*. 2012 Aug;164(2):222–228.e1.
27. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias, (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. PORTARIA CONJUNTA Nº 22, 2 OUTUBRO 2018. 2018;
28. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jan;29(1):63–76.
29. Conceição I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): Comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve*. 2007 Jan;35(1):116–8.
30. Cruz MW. Regional differences and similarities of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) presentation in Brazil. *Amyloid*. 2012 Jun;19(sup1):65–7.
31. 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*. 2005 Apr;12(4):289–93.
32. Cruz MW, Foguel D, Berensztejn AC, Pedrosa RC, Mundayat R, Ong M-L. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Brazilian subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Amyloid*. 2017 Mar;24(sup1):103–4.
33. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, Malendowicz S, Kane I, Shivji A, et al. Revised transthyretin Ile 122 allele frequency in African-Americans. *Hum Genet*. 1996 Jul;98(2):236–8.
34. Yamashita T, Asl KH, Yazaki M, Benson MD. A prospective evaluation of the transthyretin Ile122 allele frequency in an African-American population. *Amyloid*. 2005 Jun;12(2):127–30.
35. Asl KH, Nakamura M, Yamashita T, Benson MD. Cardiac amyloidosis associated with the transthyretin Ile122 mutation in a Caucasian family. *Amyloid*. 2001 Jan;8(4):263–9.
36. Semigran MJ. Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul;68(2):173–5.
37. Semigran MJ. Transthyretin amyloidosis. Vol. 68, Genetic Home Reference. 2017. p. 173–5.
38. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias,

- (CONITEC). Relatório de recomendação: Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. Brasília Ministério da Saúde. 2018;43.
39. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1086–97.
 40. Gomes M de M. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello. *Rev Bras Neurol*. 2011;47.
 41. Said G, Planté-Bordeneuve V. TTR-familial amyloid polyneuropathy – neurological aspects. *Amyloid*. 2012 Jun;19(sup1):25–7.
 42. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29(Supplement 1):S14–26.
 43. Coutinho P, da Silva A, Lopes J, Resende A. Forty years of experience with Type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. *Amyloid and Amyloidosis*. 1980;88–98.
 44. SUHR O, DANIELSSON Å, HOLMGREN G, STEEN L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med*. 1994 May;235(5):479–85.
 45. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology*. 2015 Aug;85(8):675–82.
 46. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2017 Dec;17(1):181.
 47. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy. *JAMA*. 2013 Dec;310(24):2658.
 48. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJB, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS + 7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci*. 2014 Sep;344(1–2):121–8.
 49. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, Goyal NA, Alves C, et al. Assessing mNIS+7 Ionis and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial. *Muscle Nerve*. 2017 Nov;56(5):901–11.
 50. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2018 May;57(5):829–37.
 51. Você conhece o CEPARM? Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. 2021.
 52. Waddington-Cruz M, Pinto MV, Foguel D. Geographic distribution of ATTR cases from CEPARM across the Brazilian territory and their clinical aspects, demographics, ethnical and family background. *Amyloid*. 2019 Mar;26(sup1):53–4.
 53. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, Gervais R, Dias M, Perez C, et al. Baseline disease characteristics in Brazilian patients enrolled in Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Feb;77(2):96–100.
 54. Adams D, Théaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP Neuropathy and Emerging Treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Mar;14(3):435.
 55. Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM). Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.
 56. Suhr OB. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients' symptoms and complications. 2003;77–83.
 57. Drent G, Graveland CW, Hazenberg BPC, Haagsma EB. Quality of life in patients with familial amyloidotic polyneuropathy long-term after liver transplantation. *Amyloid*. 2009 Jan;16(3):133–41.
 58. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. Early intervention with tafamidis provides long-term (5.5-year) delay of neurologic progression

- in transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2016 Jul;23(3):178–83.
59. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012 Aug;79(8):785–92.
 60. 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 Jan;20(1):49–59.
 61. Suhr OB, Conceição IM, Karayal ON, Mandel FS, Huertas PE, Ericzon B. Post Hoc Analysis of Nutritional Status in Patients with Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy: Impact of Tafamidis. *Neurol Ther*. 2014 Dec;3(2):101–12.
 62. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of Tafamidis on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes in Patients with Non-Val30Met Transthyretin Amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013 Dec;6(6):1011–20.
 63. Alcantara M, Mezei MM, Baker SK, Breiner A, Dhawan P, Fiander A, et al. Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 2022 Jan;49(1):7–18.
 64. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun;73(22):2872–91.
 65. Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS, Freitas MRG de, França Jr MC, Gondim F de AA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Sep;76(9):609–21.
 66. Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, Zaros C, Lacroix C, Adams D, et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology*. 2007 Aug;69(7):693–8.
 67. Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: Issues and challenges. *Liver Transplant*. 2015 Mar;21(3):282–92.
 68. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, Alfonsi E, Montini A, Moglia A, et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 May;88(5):457–8.
 69. Ebenezer GJ, Liu Y, Judge DP, Cunningham K, Truelove S, Carter ND, et al. Cutaneous nerve biomarkers in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2017 Jul;82(1):44–56.
 70. Chao C, Huang C, Chiang H, Luo K, Kan H, Yang NC, et al. Sudomotor innervation in transthyretin amyloid neuropathy: Pathology and functional correlates. *Ann Neurol*. 2015 Aug;78(2):272–83.
 71. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol*. 2018 Apr;265(4):976–83.
 72. Berk J, Lin H, Agarwal S. Impact of hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis with polyneuropathy on daily living and work productivity: baseline results from APOLLO. XVIth Int Symp Amyloidosis. 2018;
 73. Schmidt H, Lin H, Agarwal S. Impact of hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis with polyneuropathy on use of health care services: an analysis of the APOLLO study. XVIth Int Symp Amyloidosis. 2018;
 74. Steward M, Loftus J, Lenderking W. Characterizing Disease Burden in an Ultra- Rare Disease in the United States: Transthyretin (TTR) Amyloidosis Patients & Caregivers. *Value Heal*. 2013;
 75. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*. 2018 Dec;7(2):349–64.
 76. Iannazzo S. A comparative analysis of international health technology assessments for novel gene silencing therapies: patisiran and inotersen. *Glob Reg Heal Technol Assess*. 2021 Mar;8:14–21.

77. Alnylam Pharmaceuticals. Bula Onpattro (Patisirana). 2020;
78. 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 Dec;15(1):179.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
80. BRASIL.Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília - DF; 2014.
81. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug;4898.
82. Sterne JA, Hernan M, Reeves BC, Savović J, Berkman N. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;
83. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep;358:j4008.
84. Schünemann H. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group, 2013. 2013.
85. Brasil. M da S. Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013. p. 0–72.
86. 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*. 2015 Dec;10(1):109.
87. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V., et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul;379(1):11–21.
88. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HH-J, 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*. 2020 Jul;27(3):153–62.
89. 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*. 2019 Jan;139(4):431–43.
90. Minamisawa M, Claggett B, Adams D, Kristen A V., Merlini G, Slama MS, et al. Association of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, With Regional Left Ventricular Myocardial Strain in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2019 May;4(5):466.
91. 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 Sep;8(5):251–60.
92. Lin H, Merkel M, Hale C, Marantz JL. Experience of patisiran with transthyretin stabilizers in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2020 Oct;10(5):289–300.
93. Cristóbal Gutiérrez H, Pelayo-Negro AL, Gómez Gómez D, Martín Vega MÁ, Valero Domínguez M. Overview of treatments used in transthyretin-related hereditary amyloidosis: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Jul;27(4):194–201.
94. Jennings MJ, Lochmüller A, Atalaia A, Horvath R. Targeted Therapies for Hereditary Peripheral Neuropathies: Systematic Review and Steps Towards a ‘treatabome.’ Bonne G, editor. *J Neuromuscul Dis*. 2021 May;8(3):383–400.
95. 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;22(1):121–9.
96. 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*. 2019 Mar;20(4):473–81.
 97. Gentile L, Russo M, Luigetti M, Bisogni G, Di Paolantonio A, Romano A, et al. Patisiran in hATTR Amyloidosis: Six-Month Latency Period before Efficacy. *Brain Sci*. 2021 Apr;11(4):515.
 98. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar;n71.
 99. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Tecnologias demandadas.
 100. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua Completa de Mortalidade. 2020.
 101. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília - DF; 2014.
 102. Suhr OB, Anan I, Backman C, Karlsson A, Lindqvist P, Möner S, et al. Do troponin and B-natriuretic peptide detect cardiomyopathy in transthyretin amyloidosis? *J Intern Med*. 2008 Mar;263(3):294–301.
 103. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep;68(10):1014–20.
 104. Kristen A V., Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis – Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). Gomes A V., editor. *PLoS One*. 2017 Apr;12(4):e0173086.
 105. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018 Aug;39(30):2799–806.
 106. Briggs AH, Ades AE, Price MJ. Probabilistic Sensitivity Analysis for Decision Trees with Multiple Branches: Use of the Dirichlet Distribution in a Bayesian Framework. *Med Decis Mak*. 2003 Jul;23(4):341–50.
 107. Betts M, Turner M, Chitnis M, Fahrbach K. Systematic literature review and indirect treatment comparison of patisiran-lipid nanoparticle (patisiran-LNP) vs. tafamidis. Final technical report. Evidera. 2018;
 108. International Market Access Consulting GmbH. Systematic literature scans to supplement systematic literature reviews in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy and transthyretin-mediated amyloidosis with cardiomyopathy: an update on patisiran and inotersen. 2019;
 109. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul;379(1):22–31.
 110. Ara R, Brazier J. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Heal*. 2010;
 111. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2017 Mar;55(3):323–32.
 112. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Mak*. 2011 Nov;31(6):800–4.
 113. Cunha Sequeira V, Penetra M, Duarte L, Azevedo F, Sayegh R, Coury Pedrosa R. Hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis: characteristics of a cohort of patients from a reference center in Brazil. *Brazilian Congr Neurol*. 2020;
 114. Fernandes R, Takemoto M, Bines J, Tolentino A, Takemoto M, Santos P, et al. PCN31

- Sequential Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Targeted Therapies: Adverse Events Associated Costs, from the Public and Private Perspectives in Brazil. ISPOR 14TH Annu Eur Congr Res Abstr POSTER Sess III Dis STUDY CANCER – COST STUDY. 2011;14(7).
115. Ministério da Saúde. Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014. 74 p.
 116. Gillmore JD, Reilly MM, Coats CJ, Cooper R, Cox H, Coyne MRE, et al. Clinical and Genetic Evaluation of People with or at Risk of Hereditary ATTR Amyloidosis: An Expert Opinion and Consensus on Best Practice in Ireland and the UK. *Adv Ther.* 2022;39(6):2292–301.
 117. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirão JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract.* 2020;21(1):198.
 118. Moreira CL, Machado-Costa M, Covalski AP, Silva. BJ, Nunes R. Genetic heterogeneity of ATTRv-pn in a large Brazilian cohort: preliminary results. 2022;
 119. 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.* 2019 Jun;4(12).
 120. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População.
 121. BRASIL.Ministério da Saúde. Sistema de Informações Ambulatoriais. 2022.
 122. 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 Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* 2021 Jun;28(2):91–9.
 123. CONITEC. Monitoramento do transplante hepático no Brasil: 2000 a 2015. *Monit Tecnol Inc no SUS.* 2021;
 124. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis. 2019.
 125. Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Patisiran. 2019.
 126. Haute Autorité de Santé (HAS). Onpattro (patisirana). 2019.
 127. Scottish Medicines Consortium (SMC). Patisiran (Onpattro). 2019.
 128. Infarmed. Onpattro está indicado para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2. Relatório Público de Avaliação. 2020;
 129. Alnylam Pharmaceuticals. hATTR Target Evaluation Study: discussion and recommendations. Data File. 2017;
 130. ABTO. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2014-2021). *Regist Bras Transplantes.* 2021;Ano XXVIII.

11. Apêndices

Apêndice I: Estratégia de busca utilizada em cada base de dados.

Base		Estratégia	Resultado (27/04/2022)
Pubmed	Intervenção #1	("patisiran"[Supplementary Concept] OR "patisiran"[TIAB] OR "Onpattro"[TIAB] OR ("ALN"[TIAB] AND "TTR02"[TIAB]))	192
Lilacs	Intervenção #1	(patisiran) OR (onpattro) OR (AL AND TTR02) AND (db:("LILACS"))	1
Cochrane	População #1	'patisiran':ti,ab,kw OR 'onpattro':ti,ab,kw OR 'ALN' AND TTR02':ti,ab,kw	1
Embase	Intervenção #1	"patisiran":ti,ab,kw OR 'onpattro':ti,ab,kw OR 'aln-ttr02':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	331

Apêndice II: Estudos excluídos na íntegra

Título	Autor, ano	Motivo de exclusão
Interim results from phase II trial of ALN-TTR02, a novel RNAi therapeutic for the treatment of familial amyloidotic polyneuropathy	Adams et al.,2013	Resumo
Patients with hereditary ATTR amyloidosis experience an increasing burden of illness as the disease progresses	Adams et al.,2015	Resumo
Phase 2 open-label extension (OLE) study of patisiran for the treatment of hereditary ATTR (hATTR) amyloidosis: 24-month safety and efficacy in subgroup of patients with cardiac involvement	Adams et al.,2017	Resumo
Phase 2 open-label extension (OLE) study of patisiran, an investigational RNA interference (RNAi) therapeutic for the treatment of hereditary attr amyloidosis with polyneuropathy	Adams et al.,2017	Resumo
Evaluation of quality of life and disability in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis with polyneuropathy following treatment with patisiran, an investigational RNAi therapeutic: Results from the phase 3 apollo study	Adams et al.,2018	Resumo
Patisiran, an investigational RNAi therapeutic for patients with hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) amyloidosis with polyneuropathy: Results from the phase 3 apollo study	Adams et al.,2018	Resumo
Long-term safety and efficacy of patisiran: Global open-label extension 24-month data in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis	Adams et al.,2020	Resumo
Impact of patisiran on overall health status in HATTR amyloidosis: Results from the apollo trial	Ajrout-Driss et al.,2019	Resumo
Evaluating the efficacy of patisiran in patients with hATTR amyloidosis in the phase 2 ole trial and the phase 3 trial	Berk et al.,2018	Resumo
Clinical improvement after change of therapy from tafamidis to patisiran in progressive TTR amyloidosis post-liver transplantation	Bulinski et al.,2022	População
Regression of cardiac amyloid deposits with novel therapeutics: Reaching new frontiers in cardiac ATTR amyloidosis	Chacko et al.,2020	População
Phase 2 open-label extension study (OLE) of patisiran, an investigational sirna investigational agent for familial amyloid polyneuropathy (FAP)	Coelho et al.,2015	Resumo
Phase 2 openlabel extension study of patisiran, an investigational RNAi therapeutic for the treatment of familial amyloid polyneuropathy	Coelho et al.,2015	Resumo
Phase 2 open-label extension study of patisiran, an investigational siRNA agent for familial amyloidotic polyneuropathy	Coelho et al.,2015	Resumo
Impact of prior TTR stabilizer use in patients with hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis in the APOLLO phase-3 study of Patisiran	Coelho et al.,2018	Resumo
Longitudinal changes in mNIS+7 are associated with changes in ambulatory status in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis	Coelho et al.,2018	Resumo
Outcomes of Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Early Onset V30M versus all other Mutations in APOLLO, a Phase 3 Study of Patisiran	Coelho et al.,2018	Resumo
Transthyretin reduction with patisiran in the apollo phase 3 study	Coelho et al.,2018	Resumo
Open-label study of Patisiran in patients with hATTR amyloidosis post-orthotopic liver transplant	Coelho et al.,2020	População
Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression	Fontana et al.,2021	População
Patisiran, an RNAi therapeutic agent in hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: First experience in the real life	Gendre et al.,2019	Resumo
RNAi therapeutic Patisiran in hATTR amyloidosis: Tolerability and management from two center experience	Gentile et al.,2020	Resumo
Patisiran in hATTR amyloidosis: 6 months latency before efficacy	Gentile et al.,2021	Resumo
Patisiran in hATTR Amyloidosis: Six-Month Latency Period before Efficacy	Gentile et al., 2021	População
Long-term Integrated Safety of Patisiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy	Gillmore et al.,2020	Resumo
Changes in neuropathy stage in patients with hATTR amyloidosis following patisiran treatment: Analysis from APOLLO	Gonzalez-Duarte et al.,2018	Resumo
Long-term use of patisiran, an investigational rna therapeutic, in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: 12 month efficacy and safety from global open label extension study	Gonzalez-Duarte et al.,2018	Resumo
Long-term use of patisiran in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR): 12 month efficacy & safety data from a global open label extension (OLE) study	Gonzalez-Duarte et al.,2019	Resumo

HELIOS-A: RESULTS FROM THE PHASE 3 STUDY OF VUTRISIRAN IN PATIENTS WITH HEREDITARY TRANSTHYRETIN-MEDIATED AMYLOIDOSIS WITH POLYNEUROPATHY	Gonzalez-Duarte et al.,2022	Medica mento
Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy	Gorevic et al., 2021	Populaç ão
Impact of Patisiran, an RNAi Therapeutic, on Orthostatic Intolerance in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis	Judge et al.,2019	Resumo
The messenger RNA in sight: Patisiran and inotersen open new possibilities in transthyretin-mediated amyloidosis	Jungmayr, P.,2018	Tipo de estudo
Characterizing treatment experience among patients with transthyretin amyloidosis	Kessler et al.,2019	Resumo
Treatment satisfaction for gene silencing pharmacotherapies for the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy	Kessler et al.,2021	Resumo
Impact of baseline neuropathy stage in patients with hereditary transthyretinmediated (hATTR) amyloidosis with or without patisiran treatment	Kyriakides et al.,2019	Resumo
Patisiran in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis	Luigetti and Servidei, 2021	Tipo de publicaç ão
Specific therapy for transthyretin cardiac amyloidosis: A systematic literature review and evidence-based recommendations	Marques et al.,2020	Populaç ão
Impact of patisiran on autonomic neuropathy in hereditary transthyretinmediated amyloidosis patients	Mauerma nn et al.,2018	Resumo
Autonomic manifestations of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: Longterm safety and efficacy from the patisiran global open-label extension study	Mauricio et al.,2019	Resumo
Global open-label extension: 24-month data of patisiran in patients with hATTR amyloidosis	Mauricio et al.,2020	Resumo
Patisiran in patients with hATTR amyloidosis post-orthopedic liver transplant: 12-month results	Mazzeo et al.,2021	Resumo
Impact of patisiran on norfolk QOL-DN in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: Results from the cardiac subpopulation in the phase 3 apollo study	Merlini et al.,2018	Resumo
Patisiran in patients with hATTR amyloidosis postorthotopic liver transplant: 12-months results	Munoz-Beamud et al.,2021	Populaç ão
Apollo phase 3 study: Impact of baseline neuropathy severity on response to patisiran	Obici et al.,2018	Resumo
Impact of Patisiran on Norfolk Quality of Life Questionnaire Diabetic Neuropathy (QOL-DN) in patients with Hereditary transthyretin-mediated Amyloidosis: Results from the Phase-3 APOLLO study	Obici et al.,2018	Resumo
Impact of Patisiran, an investigational RNAi Therapeutic, on nutritional status in patients with hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis	Obici et al.,2018	Resumo
Impact of patisiran, an RNAi therapeutic, on diarrhea symptoms in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis	Obici et al.,2020	Resumo
Long-term, open-label clinical experience with patisiran, an investigational RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis with polyneuropathy	Partisano et al.,2017	Resumo
Impact of patisiran on activities of daily living and functional status in hATTR amyloidosis	Peltier et al.,2021	Resumo
An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy	Planté-Bordeneuve et al.,2019	Populaç ão
Effect of patisiran on nerve fiber density and amyloid content in skin: Results from phase 2 open label extension (OLE) study in hATTR amyloidosis	Polydefkis et al.,2017	Resumo
Risk Factors for Mortality in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: An Analysis of APOLLO and Global Open Label Extension Studies	Polydefkis et al.,2019	Resumo
Long-term safety and efficacy of patisiran in patients with HATTR amyloidosis: Global ole study	Polydefkis et al.,2020	Resumo
Evaluating the impact of patisiran on disability using the rasch-built overall disability scale (R-ODS) in patients with hereditary transthyretin-mediated (HATTR) amyloidosis in the apollo study	Quan et al.,2018	Resumo
Measurement properties of the rasch-built overall disability scale in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy	Regnault et al.,2017	Resumo
Patisiran Stabilizes Cardiac Mechanics in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: Post-hoc Analysis of the APOLLO Study	Rosenblum et al.,2021	Resumo
Use of drugs for ATTRv amyloidosis in the real world: How therapy is changing survival in a non-endemic area	Russo et al.,2021	Resumo
SiRNA phase 2 open-label extension study for treating familial amyloid polyneuropathy	Schmidt et al.,2015	Resumo
Patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation	Schmidt et al.,2022	Populaç ão

Patisiran: RNA-based drug successful in hereditary disease	Sieben,2017	Tipo de publicação
Hereditary ATTR amyloidosis: RNAi therapeutic agent patisiran silences mutated gene	Söllner, 2018	Tipo de publicação
Patisiran, a new RNAi therapeutic for the treatment of hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy	Söllner,2017	Tipo de publicação
Leading RNA Interference Therapeutics Part 1: Silencing Hereditary Transthyretin Amyloidosis, with a Focus on Patisiran	Titze-de-Almeida et al.,2020	Tipo de publicação
Targeted Therapeutics for Transthyretin amyloid cardiomyopathy: Time to Move Forward	Vallakati et al.,2019	Tipo de estudo
APOLLO, a phase 3 study of patisiran for the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR): 18-month safety and efficacy in subgroup with cardiac involvement	Vest et al.,2019	Resumo
Results from APOLLO phase III study of patisiran, the first approved RNAi therapeutic, in hereditary ATTR amyloidosis patients with polyneuropathy	Zhang et al.,2019	Resumo

Apêndice III: Análise da certeza geral da evidência – GRADE

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

Apêndice IV: Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática (AMSTAR 2) – Gutiérrez et al.

Parâmetros	Gutiérrez et al. 2019	Justificativa
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	(X) Sim () Não	Todos os elementos da PICO foram descritos
2- O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	() Sim () Sim Parcial (X) Não	Não foi citado/identificado a publicação/registro do protocolo do estudo.
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	() Sim (X) Não	Os autores não restringiram o tipo de estudo nos critérios de inclusão.
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	() Sim (X) Sim Parcial () Não	Houve a busca em pelo menos 3 bases de dados; fornecimento de palavras-chave e/ou estratégia de busca. Não houve justificativa para restrição de idioma (inglês).
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	(X) Sim () Não	Seleção feita em pares.
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	() Sim (X) Não	Sem descrição.
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	() Sim () Parcial (X) Não	Sem lista de excluídos e respectivas justificativas.
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	(X) Sim () Parcial () Não	Descrições detalhadas da população, intervenção, comparador, tipo de estudo foram realizados.
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	() Sim () Parcial (X) Não () Incluiu apenas estudos observacionais	Não utilizaram o RoB da Cochrane para ECR.
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	() Sim (X) Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos individuais.
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	() Sim () Não (X) Sem metanálise	Não aplicável
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	() Sim () Não (X) Sem metanálise	Não aplicável
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	() Sim (X) Não	Descrição apenas do risco de relato seletivo dos desfechos.
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(X) Sim () Não	Houve considerações sobre o impacto da heterogeneidade nos resultados.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	() Sim () Não (X) Sem metanálise	Não aplicável
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de	(X) Sim () Não	Declaração de conflitos de interesse.

conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	
Avaliação da confiança nos resultados da revisão	Criticamente baixa*

Fonte: Shea et al. 2017.* Definido como mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não-críticas: a revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser usada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos resultados disponíveis. Os itens definidos como críticos são os de nº 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15.

Apêndice V: Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática (AMSTAR 2) – Jennings et al.

Parâmetros	Jennings et al. 2021	Justificativa
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	(X) Sim () Não	Todos os elementos da PICO foram descritos
2- O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	() Sim () Sim Parcial (X) Não	Não foi citado/identificado a publicação/registo do protocolo do estudo.
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	() Sim (X) Não	Os autores não restringiram o tipo de estudo nos critérios de inclusão.
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	() Sim (X) Sim Parcial () Não	Houve a busca em pelo menos 2 bases de dados e de literatura cinzenta (abstracts de congresso); fornecimento de palavras-chave e/ou estratégia de busca. Não houve justificativa para restrição de idioma (inglês).
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	() Sim (X) Não	Sem descrição.
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	() Sim (X) Não	Sem descrição.
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	() Sim () Parcial (X) Não	Sem lista de excluídos e respectivas justificativas.
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	(X) Sim () Parcial () Não	Descrições detalhadas da população, intervenção, comparador, tipo de estudo foram realizados.
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	() Sim () Parcial (X) Não () Incluiu apenas estudos observacionais	Não utilizaram o RoB da Cochrane para ECR.
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	() Sim (X) Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos individuais.
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	() Sim () Não (X) Sem metanálise	Não aplicável
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	() Sim () Não (X) Sem metanálise	Não aplicável
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	() Sim (X) Não	Descrição apenas do risco de relato seletivo dos desfechos.
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(X) Sim () Não	Houve considerações sobre o impacto da heterogeneidade nos resultados.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	() Sim () Não (X) Sem metanálise	Não aplicável

16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	(X) Sim () Não	Sem declaração de conflitos de interesse.
Avaliação da confiança nos resultados da revisão		Criticamente baixa*

Fonte: Shea et al. 2017.* Definido como mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não-críticas: a revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser usada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos resultados disponíveis. Os itens definidos como críticos são os de nº 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15.

Apêndice VI: Custeio aplicado para o cálculo dos estados de saúde

Uso de recurso por estado de saúde de polineuropatia

Componente de custo		PND 0					PND I					PND II					PND IIIa					PND IIIb					PND IV					R\$/mg	Fonte: BPS 07/2022 ou SIGTAP 07/2022
	mg	Mé dia	Err o padrão	Mí n	M ax	P S A	Mé dia	Err o padrão	Mí n	Ma x	PSA	Mé dia	Err o padrão	Mí n	Ma x	PS A	Mé dia	Err o padrão	Mí n	Max	PS A	Mé dia	Err o padrão	Mí n	Max	PS A	Mé dia	Err o padrão	Mí n	Ma x	PSA		
Polineuropatia																																	
Tramadol	400						6,1 %	2,4 %	0,0 %	20,0 %	3,4%	7,3 %	3,6 %	0,0 %	20,0 %	5,9 %	7,3 %	2,8 %	0,0 %	15,0 %	5,6 %	7,3 %	2,8 %	0,0 %	15,0 %	5,4 %	22,1 %	9,6 %	0,0 %	75,0 %	23,1%	R\$ 0,0121	BR0309441
Amitriptilina	75						14,0 %	6,6 %	0,0 %	50,0 %	11,8%	12,5 %	2,5 %	10,0 %	20,0 %	13,2 %	15,0 %	2,9 %	10,0 %	20,0 %	15,1 %	15,0 %	2,9 %	10,0 %	20,0 %	16,7 %	22,9 %	9,1 %	5,0 %	75,0 %	29,8%	R\$ 0,0039	BR0276333
Pregabalin	300						16,9 %	6,1 %	3,0 %	50,0 %	12,0%	26,0 %	6,2 %	15,0 %	50,0 %	36,9 %	31,0 %	6,0 %	20,0 %	50,0 %	37,8 %	28,0 %	7,8 %	5,0 %	50,0 %	20,2 %	35,0 %	8,9 %	15,0 %	75,0 %	38,9%	R\$ 0,0202	BR0388714
Gabapentina	2700						17,6 %	6,0 %	3,0 %	50,0 %	16,7%	27,0 %	6,0 %	15,0 %	50,0 %	29,2 %	32,0 %	5,6 %	20,0 %	50,0 %	41,6 %	29,0 %	7,6 %	5,0 %	50,0 %	35,9 %	36,7 %	9,2 %	15,0 %	75,0 %	25,4%	R\$ 0,0013	BR0268107
Morfina	10						1,4 %	0,7 %	0,0 %	5,0 %	1,4%	5,5 %	2,5 %	1,5 %	10,0 %	2,6 %	7,2 %	2,8 %	1,5 %	10,0 %	11,7 %	7,2 %	2,8 %	1,5 %	10,0 %	4,0 %	18,6 %	6,6 %	0,0 %	50,0 %	12,6%	R\$ 0,2614	BR0271392
Clonazepam	6						2,0 %	1,0 %	0,0 %	5,0 %	3,2%	6,4 %	3,7 %	0,0 %	15,0 %	2,6 %	6,4 %	3,7 %	0,0 %	15,0 %	9,0 %	3,5 %	3,3 %	0,0 %	10,0 %	1,2 %	20,3 %	11,4 %	0,0 %	75,0 %	9,9%	R\$ 0,0245	BR0270119
Fludrocortisona (50 - 300 micrograma por dia)	0,175						4,4 %	3,5 %	0,0 %	25,0 %	1,2%	10,3 %	6,7 %	0,0 %	50,0 %	5,2 %	16,1 %	7,8 %	0,0 %	60,0 %	12,4 %	17,7 %	7,7 %	0,0 %	60,0 %	23,1 %	18,2 %	9,9 %	0,0 %	60,0 %	30,3%	R\$ 16,70	BR0272793
Lidocaina tópica 1 a 3 vezes ao dia	1400						5,3 %	4,0 %	0,0 %	25,0 %	6,1%	9,8 %	8,1 %	0,0 %	50,0 %	6,7 %	10,2 %	8,0 %	0,0 %	50,0 %	3,5 %	14,2 %	9,0 %	2,0 %	50,0 %	14,6 %	9,8 %	3,9 %	4,0 %	25,0 %	12,0%	R\$ 0,002	BR0269847
Duloxetine (60-120 mg por dia)	90						13,3 %	6,0 %	5,0 %	25,0 %	18,7%	24,3 %	13,0 %	8,0 %	50,0 %	20,3 %	26,3 %	12,3 %	9,0 %	50,0 %	11,0 %	26,3 %	12,3 %	9,0 %	50,0 %	13,7 %	21,3 %	6,3 %	9,0 %	30,0 %	16,4%	R\$ 0,04	BR0302443
Paracetamol (500 mg 4-6 vezes ao dia)	2500						19,5 %	9,7 %	0,0 %	50,0 %	8,6%	23,3 %	10,3 %	0,0 %	60,0 %	28,9 %	27,5 %	9,3 %	0,0 %	60,0 %	18,0 %	27,0 %	11,8 %	0,0 %	70,0 %	15,9 %	39,0 %	15,5 %	0,0 %	90,0 %	70,6%	R\$ 0,0002	BR0267778
Diazepam	10						3,8 %	2,4 %	0,0 %	10,0 %	4,1%	7,0 %	3,1 %	0,0 %	15,0 %	3,0 %	16,0 %	3,2 %	10,0 %	25,0 %	18,4 %	18,5 %	2,5 %	14,0 %	25,0 %	14,4 %	20,8 %	4,0 %	13,0 %	30,0 %	25,0%	R\$ 0,01	BR0267195
Ortopedia							0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	16,50	11,32	1,00	50,00	8,32	21,50	12,78	2,00	59,00	38,60	21,75	10,15	2,00	50,00	25,99	22,00	14,57	1,00	50,00	24,04	R\$ 6,35	03.02.03.001-8
Distúrbios gastrointestinais																																	
Metronidazol	1200						0%	0%	0 %	0%	0,0%	2,5 %	1,4 %	0,0 %	5,0 %	0,5 %	1,7 %	1,7 %	0,0 %	5,0 %	0,2 %	1,7 %	1,7 %	0,0 %	5,0 %	0,2 %	0%	0%	0%	0%	0,0%	R\$ 0,0005	BR0267717
Ciprofloxacino	1000						0%	0%	0 %	1%	0,1%	2,5 %	1,4 %	0,0 %	5,0 %	1,2 %	1,7 %	1,7 %	0,0 %	5,0 %	4,4 %	1,7 %	1,7 %	0,0 %	5,0 %	3,0 %	2%	2%	0%	9%	0,4%	R\$ 0,0004	BR0267632
Ampicilina	2000						0%	0%	0 %	2%	0,3%	0%	0%	0%	0%	0,0 %	0%	0%	0%	0%	0,0 %	0%	0%	0%	0%	0,0 %	0%	0%	0%	0%	0,0%	R\$ 0,0007	BR0267515

Loperamida	16						11%	3%	2%	25%	10,2%	37,0%	10,9%	20,0%	80,0%	21,4%	39%	11%	20%	80%	21,6%	43,8%	12,5%	25,0%	80,0%	44,2%	56%	8%	30%	80%	63,0%	R\$ 0,0637	BR0273264
Picossulfato de sódio	5						3%	2%	0%	10%	1,8%	11,3%	6,5%	0,3%	30,0%	9,3%	13,8%	9,0%	0,3%	40,0%	51,2%	13,8%	9,0%	0,3%	40,0%	15,2%	24%	13%	2%	60%	32,1%	R\$ 0,0702	BR0269596
Nutrição parenteral (dias alternados)							0%	0%	0%	0%	0,0%	0,4%	0,2%	0,0%	1,0%	0,3%	0,4%	0,2%	0,0%	1,0%	0,3%	1,8%	0,9%	0,0%	5,0%	1,3%	1%	1%	0%	5%	0,5%		
Nutricionista							1,16	0,67	0,00	5,00	1,61	1,60	0,24	1,00	2,00	1,77	2,00	0,55	1,00	4,00	1,57	2,20	0,58	1,00	4,00	1,55	6,80	4,58	1,00	25,00	4,47	R\$ 6,30	03.01.01.004-8
Colostomia							0%	0%	0%	0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,0%	0,5%	0,1%	0,5%	0,4%	0,0%	2,0%	0,2%	0,6%	0,5%	0,0%	2,0%	1,7%	1%	0%	0%	2%	0,8%	R\$ 1,173,77	04.07.02.01-01
Metoclopramida (10 mg 1-3 vezes ao dia)	20						4%	2%	0%	15%	0,9%	7,0%	3,4%	0,0%	25,0%	15,4%	10,4%	5,3%	0,0%	40,0%	13,0%	10,8%	6,2%	0,0%	40,0%	19,5%	18%	12%	0%	75%	1,5%	R\$ 0,0078	BR0267312
Codeína (15-60 mg 3-4 vezes ao dia)	142,5						3%	1%	0%	5%	3,0%	13,4%	3,8%	4,0%	30,0%	7,9%	23,6%	3,9%	10,0%	40,0%	23,7%	25,7%	3,5%	15,0%	40,0%	22,7%	38%	8%	20%	75%	22,7%	R\$ 0,0232	BR0268103
Lactulosa (15 mg 1-2 vezes ao dia)	22,5						4%	2%	0%	10%	4,0%	7,0%	1,9%	0,0%	10,0%	5,3%	14,6%	3,5%	3,0%	20,0%	18,9%	15,6%	4,0%	3,0%	25,0%	14,9%	21%	8%	2%	50%	23,7%	R\$ 0,0001	BR0305247
Octreotida (12,5-25 microgramas ao dia)	0,01875						2%	2%	0%	10%	2,5%	4,3%	1,8%	0,0%	10,0%	4,7%	6,3%	1,2%	3,0%	10,0%	6,5%	6,4%	1,1%	4,0%	10,0%	5,4%	7%	1%	4%	10%	7,8%	R\$ 405,1470	BR0305725
Dompemprona (10 mg 1-3 vezes ao dia)	20						1%	1%	0%	5%	1,0%	3,3%	1,1%	0,0%	5,0%	3,5%	4,3%	1,6%	0,0%	10,0%	2,8%	5,2%	2,7%	0,0%	15,0%	6,0%	7%	5%	0%	25%	6,7%	R\$ 0,0085	BR0269962
Movicol (1-3 sachets daily)	2						5%	3%	0%	20%	4,4%	8,0%	2,9%	1,0%	20,0%	6,5%	10,5%	3,1%	1,0%	20,0%	9,1%	13,6%	5,5%	1,0%	30,0%	13,9%	17%	7%	1%	40%	20,9%	R\$ 0,0001	BR0305247
Ondansetron (16 mg daily)	16						1%	1%	0%	5%	0,1%	5,5%	2,0%	0,5%	10,0%	4,6%	7,1%	1,9%	0,5%	10,0%	4,8%	7,3%	2,1%	1,0%	10,0%	9,2%	10%	4%	1%	20%	10,6%	R\$ 0,2965	BR0268506
Disfunção da bexiga																																	
Cateterismo (procedimento)							5%	1%	3%	7%	5,4%	2,2%	1,2%	0,0%	5,0%	2,3%	4%	2%	0%	10%	2,9%	8,8%	1,3%	5,0%	10,0%	9,1%	10,0%	20%	61%	10,0%	100,0%	R\$ 0,00	03.01.10.005-5
Cateterismo suprapúbico (procedimento)							0%	0%	0%	0%	0,0%	1,7%	1,7%	0,0%	5,0%	2,7%	1,7%	1,7%	0,0%	5,0%	1,4%	4%	1%	3%	5%	4,2%	0%	0%	0%	0%	0,0%	R\$ 604,29	04.09.010.09-0 Tabnet 04/21 a 04/22
Uso de antibióticos para ITUs recorrentes (100 mg 4 vezes ao dia)	400						1%	1%	0%	5%	0,9%	11,0%	4,5%	0,0%	30,0%	11,5%	16,9%	6,4%	0,0%	40,0%	31,2%	18%	7%	0%	40%	13,5%	17%	9%	0%	50%	25,4%	R\$ 0,0010	BR0268851
Uso de antibióticos para profilaxia para	100						1%	1%	0%	5%	0,3%	5,7%	3,4%	0,0%	25,0%	6,1%	10,1%	5,3%	0,0%	40,0%	8,2%	12%	6%	0%	40%	14,1%	9%	5%	0%	25%	4,4%	R\$ 0,0010	BR0268851

[illegible]

Médico, especialista (visitas)		1,29	0,18	1,00	2,00	1,36	1,86	0,40	1,00	4,00	1,93	2,42	0,49	1,00	4,00	2,23	2,67	0,42	1,00	4,00	3,13	3,00	0,45	1,00	4,00	3,00	4,29	0,68	2,00	8,00	3,64	R\$ 10,00	03.01.0 1.007-2	
Dias de internação (dias)							2,29	1,34	0,00	10,00	1,18	1,00	1,00	0,00	2,00	1,13	2,00	1,00	1,00	3,00	1,84	2,00	#DIV/0!	1,00	1,00	1,00	11,14	2,40	4,00	20,00	9,34	R\$ 2,18 6,03	03.03.1 3.002-4 Tabnet 04/21 a 04/22	
Visitas de urologista							0,40	0,40	0,00	2,00	1,31	0,82	0,33	0,10	2,00	0,37	1,10	0,48	0,50	3,00	2,91	2,20	0,85	0,50	5,00	2,79	3,50	1,73	0,50	10,00	5,85	R\$ 10,00	03.01.0 1.007-2	
Sildenafil (50 mg antes da atividade sexual)	50						0,02	1,94	0,00	0,10	0,00	0,08	2,00	0,05	0,15	0,08	0,06	1,00	0,05	0,10	0,06	0,07	3,39	0,00	0,20	0,07	0,01	0,98	0,00	0,05	0,01	R\$ 0,00 98	BR0273 821	
Acupuntura							1,50	1,50	0,00	3,00	0,62	1,50	1,50	0,00	3,00	1,57	1,50	1,50	0,00	3,00	1,36	0,50	0,50	0,00	1,00	0,31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	R\$ 4,13	03.09.0 5.002-2	
Atenção primária																																		
Médico (visita)		1,43	0,20	1,00	2,00	1,09	2,43	0,69	1,00	5,00	1,90	2,47	0,59	1,00	5,00	1,69	3,47	0,81	1,00	6,00	3,68	3,66	1,09	1,00	6,00	4,81	5,07	1,34	1,00	10,00	4,04	R\$ 10,00	03.01.0 1.007-2	
Fisioterapia (visitas)							0,60	0,12	0,36	0,84	0,59	1,36	0,26	0,80	2,00	1,34	2,36	0,62	0,80	4,00	1,81	2,20	0,78	0,80	4,00	1,32	0,57	0,11	0,35	0,79	0,64	R\$ 4,67	03.02.0 5.002-7	
Terapeutas Ocupacionais (visitas)							0,10	0,02	0,06	0,14	0,11	0,75	0,25	0,00	1,00	0,41	1,80	0,84	0,00	4,00	1,39	2,00	0,71	1,00	4,00	1,96	5,00	1,00	3,04	6,96	3,46	R\$ 4,67	03.02.0 5.002-7	
Enfermeira (visitas)		0,50	0,34	0,00	2,00	0,02	0,97	0,19	0,59	1,35	0,79	0,75	0,25	0,00	1,00	0,55	2,50	0,87	1,00	5,00	1,30	5,50	3,23	1,00	15,00	3,50	52,00	10,40	31,62	72,38	41,59	R\$ 6,30	03.01.0 1.004-8	
Cuidados domiciliares																																		
Custos únicos																																	Custo pagador (co-financiamento)	
Cadeira de rodas elétrica							0%	0%	0%	0%	0,0%	0%	0%	0%	0%	0,0%	6,3%	6,3%	0,0%	25,0%	1,9%	22,5%	9,5%	10,0%	50,0%	7,3%	10,0%	20,0%	61,0%	10,0%	100%	R\$ 4,99 9,00	07.01.0 1.022-3	
Cadeira de rodas manual							0%	0%	0%	0%	0,0%	0%	0%	0%	0%	0,0%	23,8%	10,3%	0,0%	50,0%	9,4%	57,5%	7,5%	50,0%	80,0%	40,8%	10,0%	20,0%	61,0%	10,0%	100%	R\$ 571,90	07.01.0 1.002-9	
Bengala							0%	0%	0%	0%	0,0%	42%	12%	0%	70%	32,1%	10,0%	0%	10,0%	100%	10,0%	10,0%	0%	10,0%	100%	10,0%	10,0%	20,0%	61,0%	10,0%	100%	R\$ 79,95	07.01.0 1.011-8	
Muleta							0%	0%	0%	0%	0,0%	16,7%	16,7%	0,0%	50,0%	18,5%	26,3%	24,6%	0,0%	100,0%	55,8%	33,3%	33,3%	0,0%	100,0%	14,5%	0%	0%	0%	0%	0,0%	R\$ 79,95	07.01.0 1.013-4	
Cadeira de passeio							0%	0%	0%	0%	0,0%	0%	0%	0%	0%	0,0%	12,5%	12,5%	0,0%	25,0%	6,1%	25%	25%	0%	50%	70,4%	10,0%	20,0%	61,0%	10,0%	100%	R\$ 571,90	07.01.0 1.002-9 -	
Andador							0%	0%	0%	0%	0,0%	1,3%	1,3%	0,0%	5,0%	3,3%	11%	6%	0%	24%	12,5%	83,8%	6,3%	70,0%	100,0%	77,5%	10,0%	20,0%	61,0%	10,0%	100%	R\$ 130,00	07.01.0 1.001-0	
Cadeira de banho							0%	0%	0%	0%	0,0%	28,8%	10,9%	0,0%	50,0%	27,6%	60%	15%	30%	100%	64,6%	90%	10%	60%	100%	87,9%	10,0%	20,0%	61,0%	10,0%	100%	R\$ 230,00	07.01.0 1.003-7	

Uso de recurso por estado de saúde de cardiomiopatia

Cardiomiopatia	Dose	NTproBNP <3000 ng/ml					NTproBNP >3000 ng/ml					R\$/mg	Fonte: BPS 07/2022 ou SIGTAP 07/2022
		Média	Erro padrão	Min	Max	PSA	Média	Erro padrão	Min	Max	PSA		
Espironolactona (100-200 mg por dia)	150	42,5%	9,0%	25,0%	80,0%	51,0%	75%	7%	50%	100%	73,6%	R\$ 0,0059	BR0267654
Furosemida (20-40 mg por dia)	30	65,8%	7,8%	50,0%	100,0%	76,8%	86,7%	8,8%	50,0%	100,0%	91,0%	R\$ 0,0012	BR0267663
Bisoprolol (10-20 mg por dia)	30	35%	16%	5%	80%	35,0%	36,3%	19,1%	0,0%	90,0%	24,3%	R\$ 0,0614	BR0362721
Amiodarona (200-600 mg por dia)	400	20%	4%	10%	25%	23,1%	22,5%	4,3%	10,0%	30,0%	23,9%	R\$ 0,0021	BR0267510
Rivaroxabana (20-100 mg por dia)	60	32%	13%	10%	75%	25,1%	37%	17%	10%	100%	23,9%	R\$ 0,2121	BR0412091
Dabigatrana (110-220 mg por dia)	165	16,3%	11,4%	0,0%	50,0%	29,0%	15%	12%	0%	50%	11,5%	R\$ 0,0423	BR0370118
Apixabana (5-10 mg por dia)	7,5	33%	13%	10%	75%	12,0%	40%	16%	10%	100%	57,5%	R\$ 0,6703	BR0429846
Ecocardiograma (procedimento)		2,25	0,44	1	4	1,50	2,83	0,70	1	6	2,38	R\$ 67,86	02.05.01.003-2
Eletrocardiograma (procedimento)		2,67	0,49	1	4	2,60	3,17	0,40	2	4	3,05	R\$ 5,15	02.11.02.003-6
RM cardíaca (procedimento)		0,7	0,2	0	1	1,12	0,83	0,11	0,5	1	0,79	R\$ 361,25	02.07.02.001-9
Ablação do nó SA (procedimento)		0,5	0,5	0	1	0,45	0,5	0,5	0	1	1,06	R\$ 8.236,93	04.06.05.007-4
Enfermeira especialista em insuficiência cardíaca (visitas)		2	0,55	1	4	1,76	4,6	1,08	2	8	5,52	R\$ 6,30	03.01.01.004-8
Reabilitação cardíaca (visitas)		0,33	0,33	0	1	0,19	1,33	0,88	0	3	0,84	R\$ 4,67	03.02.04.003-0
Acidente e emergência (A&E) (visitas)		0,9	0,25	0	1,5	0,62	2,3	0,3	1,5	3	2,22	R\$ 44,22	03.01.06.008-8
Hospitalizações (dias)		2,00	1,08	0,00	5,00	1,88	13,50	3,95	4,00	20,00	13,22	R\$ 10,00	04.06.01.063-3 Tabnet 04/2021 a 04/2022
Intervenção coronária percutânea (ICP) (procedimento cirúrgico)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	R\$ 7.405,88	04.06.03.004-9 Tabnet 04/2021 a 04/2022
Marcapasso permanente		22,5%	7,2%	5,0%	40,0%	26,0%	26,3%	6,3%	10,0%	40,0%	24,7%	R\$ 23.516,39	04.06.01.063-3 Tabnet 04/2021 a 04/2022
Marcapasso intraventricular		13,5%	11,5%	2,0%	25,0%	3,2%	18,3%	6,7%	5,0%	25,0%	23,1%	R\$ 23.516,39	04.06.01.063-3 Tabnet 04/2021 a 04/2022
Desfibrilador cardioversor implantável		8,8%	1,3%	5,0%	10,0%	8,4%	10%	0%	10%	10%	10,0%	R\$ 44.088,21	04.06.01.056-0
Monitores Holter		27,6%	12,2%	0,5%	60,0%	12,6%	34,0%	18,9%	1,0%	80,0%	18,5%	R\$ 30,00	02.11.02.004-4

Uso de recurso por evento adverso

Hipotensão / Desidratação	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP, 07/2022	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP, 07/2022	02.02.02.038-0
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.060-0
Eletrocardiograma	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP, 07/2022	02.11.02.003-6
CUSTO TOTAL				R\$ 32,96		

Pneumonia	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 2.741,47	R\$ 2.741,47	SIH/DataSUS (2021)	Custo médio de AIH liberadas para os CIDs relacionados com Pneumonia (J12 a J15)
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP, 07/2022	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP, 07/2022	02.02.02.038-0
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP, 07/2022	02.02.02.014-2
Proteína C reativa	60%	1	R\$ 2,83	R\$ 1,70	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.020-2
Radiografia de tórax	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP, 07/2022	02.04.03.015-3
CUSTO TOTAL				R\$ 2.778,87		

Bloqueio atrioventricular	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	50%	1	R\$ 6.733,23	R\$ 3.366,62	SIH/DataSUS (2021)	Custo médio de AIH liberadas para os CIDs relacionados comBloqueio atrioventricular (I44)
Consulta	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP, 07/2022	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP, 07/2022	02.02.02.038-0
ECG	100%	3	R\$ 5,15	R\$ 15,45	SIGTAP, 07/2022	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	2	R\$ 67,86	R\$ 135,72	SIGTAP, 07/2022	02.05.01.003-2
TOTAL				R\$ 3.556,01		

Insuficiência renal aguda (manejo agudo)	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento hospitalar da insuficiência renal aguda	100%	1	R\$ 4.766,29	R\$ 4.766,29	SIH/DataSUS (2021)	Custo médio de AIH liberadas para os CIDs relacionados comBloqueio atrioventricular (N17)
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP, 07/2022	03.01.01.007-2
Hemograma completo	100%	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44	SIGTAP, 07/2022	02.02.02.038-0
Glicose	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.047-3
Uréia	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.031-7
Ácido Úrico	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.012-0
Clearance de Creatinina	100%	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04	SIGTAP, 07/2022	02.02.05.002-5
Proteínas totais	100%	4	R\$ 1,40	R\$ 5,60	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.062-7
Sódio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.063-5
Potássio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	4	R\$ 1,85	R\$ 7,40	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.043-0
USG vias urinárias	100%	2	R\$ 24,20	R\$ 48,40	SIGTAP, 07/2022	02.05.02.005-4
TOTAL				R\$ 4.958,01		

Infecção do trato urinário	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
----------------------------	----------	------------	----------------	-------------	-------	--------

Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP, 07/2022	03.01.01.007-2
Urinocultura	100%	1	R\$ 5,62	R\$ 5,62	SIGTAP, 07/2022	02.02.08.008-0
Antibiograma	100%	1	R\$ 4,98	R\$ 4,98	SIGTAP, 07/2022	02.02.08.001-3
Norfloxacino	100%	28	R\$ 0,39	R\$ 11,00	BPS, 07/2022	BR0268851
TOTAL				R\$ 41,60		

Constipação	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP, 07/2022	03.01.01.007-2
Remoção de Fecaloma	10%	1	R\$ 427,17	R\$ 42,72	SIGTAP, 07/2022	04.07.02.038-1
TC abdome	40%	1	R\$ 138,63	R\$ 55,45	SIGTAP, 07/2022	02.06.03.001-0
Colonoscopia	20%	1	R\$ 112,66	R\$ 22,53	SIGTAP, 07/2022	02.09.01.002-9
CUSTO TOTAL				R\$ 140,70		

Hiponatremia	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP, 07/2022	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP, 07/2022	02.02.02.038-0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.047-3
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.031-7
Sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.063-5
Potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.060-0
Fosfato	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.043-0
ECG	100%	2	R\$ 5,15	R\$ 10,30	SIGTAP, 07/2022	02.11.02.003-6
TOTAL				R\$ 51,06		

Apêndice VII: Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade

Descrição	Distribuição	Base	Inferior	Superior
Taxa de desconto em desfechos	-	5,00%	3,00%	7,00%
Taxa de desconto em custos	-	5,00%	3,00%	7,00%
Idade inicial em anos	Gama	60,12	45,65	74,59
Proporção de homens	Beta	58,3%	35,5%	79,4%
Pop inicial em PND I, NT-proBNP<3000	Dirichlet	0,0%	0,0%	0,0%
Pop inicial em PND II, NT-proBNP<3000	Dirichlet	0,0%	0,0%	0,0%
Pop inicial em PND IIIA, NT-proBNP<3000	Dirichlet	48,2%	29,3%	67,0%
Pop inicial em PND IIIB, NT-proBNP<3000	Dirichlet	51,8%	31,5%	72,2%
Pop inicial em PND IV, NT-proBNP<3000	Dirichlet	0,0%	0,0%	0,0%
Pop inicial em PND I, NT-proBNP≥3000	Dirichlet	0,0%	0,0%	0,0%
Pop inicial em PND II, NT-proBNP≥3000	Dirichlet	0,0%	0,0%	0,0%
Pop inicial em PND IIIA, NT-proBNP≥3000	Dirichlet	0,0%	0,0%	0,0%
Pop inicial em PND IIIB, NT-proBNP≥3000	Dirichlet	0,0%	0,0%	0,0%
Pop inicial em PND IV, NT-proBNP≥3000	Dirichlet	0,0%	0,0%	0,0%
NT-proBNP inicial (pg/ml)	Gama	1.263	1.004	1.522
Extrapolação de Delta NT-proBNP BSC	Normal	2375,6	1444,3	3306,8
Melhora em PND - Patisiranaa	Dirichlet	8,7%	5,3%	12,1%
Sem alteração de PND - Patisiranaa	Dirichlet	69,6%	42,3%	96,8%
Piora em PND - Patisiranaa	Dirichlet	21,7%	13,2%	30,3%
RR - Resposta em PND APOLLO vs NEURO-TTR	Normal	2,60	1,70	4,00
Eficácia, Delta NT-proBNP - inotersena	Normal	1.311,0	539,7	2.081,5
Eficácia, Delta NT-proBNP - Tafamidis	Normal	1.311,0	539,7	2.081,5
Extrapolação, Delta NT-proBNP - inotersena	Normal	2.375,6	1.444,3	3.306,8
Delta NT-proBNP extrapolation, Tafamidis	Normal	1.525,3	927,4	2.123,3
Patisiranaa vs. tafamidis - alteração NIS-LL	Normal	-8,5	-10,6	-1,5
Eficácia, Delta NIS-LL - tafamidis	Normal	2,8	1,9	3,8
Extrapolação, Delta NIS-LL - tafamidis	Normal	2,0	1,9	3,8
HR de mortalidade de referência	Gama	2,52	1,53	3,51
HR de óbito NT-proBNP≥3000 pg/ml	Gama	1,97	1,20	2,74
Regressão de utilidade, Patisiranaa	Normal	-0,056	-0,163	0,051
Regressão de utilidade, BSC	Normal	-0,022	-0,132	0,088
Regressão de utilidade, tempo	Normal	-0,006	-0,009	-0,004
Regressão de utilidade, tempo*Patisiranaa	Normal	0,010	0,005	0,015
Regressão de utilidade, tempo*BSC	Normal	0,000	0,000	0,000
Regressão de utilidade, PND 0	Normal	0,862	0,621	1,103

Regressão de utilidade, PND I	Normal	0,716	0,617	0,816
Regressão de utilidade, PND II	Normal	0,571	0,471	0,670
Regressão de utilidade, PND IIIA	Normal	0,503	0,404	0,601
Regressão de utilidade, PND IIIB	Normal	0,309	0,209	0,408
Regressão de utilidade, PND IV	Normal	0,000	0,000	0,000
Regressão de utilidade, NT-proBNP < 3000	Normal	0,012	-0,043	0,066
Regressão de utilidade, NT-proBNP ≥ 3000	Normal	0,000	0,000	0,000
Utilidade máxima, Patisirana, PND 0	Normal	1,0000	0,6080	1,3920
Utilidade máxima, Patisirana, PND I	Normal	1,0000	0,6080	1,3920
Utilidade máxima, Patisirana, PND II	Normal	1,0000	0,6080	1,3920
Utilidade máxima, Patisirana, PND IIIA	Normal	1,0000	0,6080	1,3920
Utilidade máxima, Patisirana, PND IIIB	Normal	0,9196	0,5591	1,2800
Utilidade máxima, Patisirana, PND IV	Normal	0,6111	0,3715	0,8506
Utilidade mínima, BSC, PND 0	Normal	0,2678	0,1628	0,3728
Utilidade mínima, BSC, PND I	Normal	0,1223	0,0744	0,1702
Utilidade mínima, BSC, PND II	Normal	-0,0235	-0,0327	-0,0143
Utilidade mínima, BSC, PND IIIA	Normal	-0,0915	-0,1274	-0,0556
Utilidade mínima, BSC, PND IIIB	Normal	-0,2855	-0,3974	-0,1736
Utilidade mínima, BSC, PND IV	Normal	-0,5940	-0,8268	-0,3612
Desutilidade nos cuidadores (PND I)	Gama	0,0000	0,0000	0,0000
Desutilidade nos cuidadores (PND II-IIIB)	Gama	0,0000	0,0000	0,0000
Desutilidade nos cuidadores (PND IV)	Gama	0,0000	0,0000	0,0000
Redução de utilidade para disautonomia (PND II)	Gama	0,0727	0,0442	0,1012
Redução de utilidade para disautonomia (PND IIIA-IV)	Gama	0,1243	0,0756	0,1730
Utilidade da linha de base - inotersena, PND I	Normal	0,81	0,49	1,13
Utilidade da linha de base - inotersena, PND II	Normal	0,21	0,12	0,29
Utilidade da linha de base - inotersena, PND IIIA	Normal	0,21	0,12	0,29
Utilidade da linha de base - inotersena, PND IIIB	Normal	0,21	0,12	0,29
Utilidade da linha de base - inotersena, PND IV	Normal	-0,09	-0,13	-0,06
Taxa de mudança de utilidade - inotersena	Normal	0,0012	0,0007	0,0017
Patisirana EAs, Diarreia	Gama	0,018	0,011	0,026
Patisirana EAs, Insuficiência cardíaca	Gama	0,007	0,004	0,009
Patisirana EAs, Insuficiência cardíaca Congestiva	Gama	0,007	0,004	0,009
Patisirana EAs, Hipotensão ortostática	Gama	0,007	0,004	0,009

Patisirana Pneumonia	EAs,	Gama	0,007	0,004	0,009
Patisirana Bloqueio atrioventricular completo	EAs,	Gama	0,007	0,004	0,009
Patisirana renal agudo	EAs, Dano	Gama	0,002	0,001	0,003
Patisirana Desidratação	EAs,	Gama	0,002	0,001	0,003
Patisirana EAs, Vômito		Gama	0,002	0,001	0,003
Patisirana EAs, Infecção do trato urinário		Gama	0,000	0,000	0,000
Patisirana Constipação	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Patisirana Amiloidose neuropática hereditária	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Patisirana Hiponatremia	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Patisirana Aspiração de pneumonia	EAs, de	Gama	0,000	0,000	0,000
BSC EAs, Diarreia		Gama	0,004	0,003	0,006
BSC EAs, Insuficiência cardíaca		Gama	0,009	0,005	0,012
BSC EAs, Insuficiência cardíaca Congestiva		Gama	0,009	0,005	0,012
BSC EAs, Hipotensão ortostática		Gama	0,004	0,003	0,006
BSC EAs, Pneumonia		Gama	0,013	0,008	0,018
BSC EAs, Bloqueio atrioventricular completo		Gama	0,000	0,000	0,000
BSC EAs, Dano renal agudo		Gama	0,018	0,011	0,025
BSC EAs, Desidratação		Gama	0,013	0,008	0,018
BSC EAs, Vômito		Gama	0,013	0,008	0,018
BSC EAs, Infecção do trato urinário		Gama	0,018	0,011	0,025
BSC EAs, Constipação		Gama	0,009	0,005	0,012
BSC EAs, Amiloidose neuropática hereditária		Gama	0,009	0,005	0,012
BSC EAs, Hiponatremia		Gama	0,009	0,005	0,012
BSC EAs, Aspiração de pneumonia		Gama	0,009	0,005	0,012
Inotersena EAs, Diarreia		Gama	0,000	0,000	0,000
Inotersena Insuficiência cardíaca	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Inotersena Insuficiência cardíaca Congestiva	EAs,	Gama	0,004	0,002	0,005
Inotersena Hipotensão ortostática	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Inotersena Pneumonia	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Inotersena Bloqueio atrioventricular completo	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Inotersena EAs, Dano renal agudo		Gama	0,014	0,009	0,020
Inotersena Desidratação	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Inotersena EAs, Vômito		Gama	0,000	0,000	0,000
Inotersena Infecção do urinário	EAs, do trato	Gama	0,000	0,000	0,000
Inotersena Constipação	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Inotersena Amiloidose neuropática hereditária	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000

Inotersena Hiponatremia	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Inotersena Aspiração pneumonia	EAs, de	Gama	0,004	0,002	0,005
Tafamidis EAs, Diarreia		Gama	0,141	0,086	0,196
Tafamidis Insuficiência cardíaca	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Tafamidis Insuficiência cardíaca Congestiva	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Tafamidis Hipotensão ortostática	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Tafamidis Pneumonia	EAs,	Gama	0,031	0,019	0,044
Tafamidis Bloqueio atrioventricular completo	EAs,	Gama	0,016	0,009	0,022
Tafamidis EAs, Dano renal agudo		Gama	0,000	0,000	0,000
Tafamidis Desidratação	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Tafamidis EAs, Vômito		Gama	0,055	0,034	0,077
Tafamidis EAs, Infecção do trato urinário		Gama	0,123	0,075	0,171
Tafamidis Constipação	EAs,	Gama	0,031	0,019	0,044
Tafamidis Amiloidose neuropática hereditária	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Tafamidis Hiponatremia	EAs,	Gama	0,000	0,000	0,000
Tafamidis Aspiração pneumonia	EAs, de	Gama	0,000	0,000	0,000
Custo de administração, infusão IV complexa (R\$)	-	-	-	-	-
Custo de administração, SC (R\$)	-	-	-	-	-
Custo de aquisição (R\$) - Patisirana	-		31.457,63	19.126,24	43.789,02
Custo de aquisição (R\$) - Inotersena	-		29.096,58	17.690,72	40.502,44
Custo de aquisição (R\$) - Tafamidis	-		16.289,22	9.903,85	22.674,59
Custo de pre-medicação, por ciclo (R\$) - Patisirana	Gama		81,76	49,71	113,81
Custo de monitorização de rotina, por ciclo (R\$) - Inotersena	Gama		-	-	-
Custo de uso de recursos, por ciclo (R\$), PND 0	Mix		17,40	10,00	29,45
Custo de uso de recursos, por ciclo (R\$), PND I	Mix		3.263,12	109,31	13.207,55
Custo de uso de recursos, por ciclo (R\$), PND II	Mix		2.604,29	442,29	5.696,10
Custo de uso de recursos, por ciclo (R\$), PND IIIA	Mix		4.026,48	1.719,55	7.094,29
Custo de uso de recursos, por ciclo (R\$), PND IIIB	Mix		2.983,92	1.545,30	4.958,32
Custo de uso de recursos, por ciclo (R\$), PND IV	Mix		15.040,93	5.284,59	27.972,53
Custo de uso de recursos, por ciclo (R\$), NT-proBNP<3000	Mix		16.670,13	2.365,07	34.694,36

Custo de uso de recursos, por ciclo (R\$), NT-proBNP≥3000	Mix	56.985,05	18.027,20	86.199,10
Custos únicos(R\$), PND I	Mix	-	-	-
Custos únicos(R\$), PND II	Mix	114,65	-	217,44
Custos únicos(R\$), PND IIIA	Mix	772,99	148,95	2.099,78
Custos únicos (R\$), PND IIIB	Mix	2.019,07	1.094,80	3.762,87
Custos únicos (R\$), PND IV	Mix	6.582,75	4.002,31	6.582,75
Redução de uso de recursos com Patisirana, relacionado com PN	Mix	43%	25%	50%
Redução de uso de recursos com Patisirana, Relacionado com CM	Mix	33%	0%	50%
Custos unitários de EAs (R\$), Diarreia	Gama	783,64	476,45	1.090,82
Custos unitários de EAs (R\$), Insuficiência cardíaca	Gama	17.287,57	10.510,84	24.064,30
Custos unitários de EAs(R\$), Insuficiência cardíaca Congestiva	Gama	17.287,57	10.510,84	24.064,30
Custos unitários de EAs(R\$), Hipotensão ortostática	Gama	32,96	20,04	45,88
Custos unitários de EAs(R\$), Pneumonia	Gama	2.778,87	1.689,55	3.868,18
Custos unitários de EAs(R\$), Bloqueio atrioventricular completo	Gama	3.556,01	2.162,05	4.949,96
Custos unitários de EAs(R\$), Dano renal agudo	Gama	4.958,01	3.014,47	6.901,55
Custos unitários de EAs(R\$), Desidratação	Gama	32,96	20,04	45,88
Custos unitários de EAs(R\$), Vômito	Gama	740,48	450,21	1.030,75
Custos unitários de EAs(R\$), Infecção do trato urinário	Gama	41,60	25,30	57,91
Custos unitários de EAs(R\$), Constipação	Gama	140,70	85,55	195,86
Custos unitários de EAs(R\$), Amiloidose neuropática hereditária	Gama	-	-	-
Custos unitários de EAs(R\$), Hiponatremia	Gama	51,06	31,04	71,08
Custos unitários de EAs(R\$), Aspiração de pneumonia	Gama	2.778,87	1.689,55	3.868,18
Custos de fim de vida, % de pacientes em hospitais	Beta	100,0%	100,0%	100,0%
Custos de fim de vida, diárias de hospitalização	Gamma	90,40	54,96	125,84
Custo dos cuidados paliativos no hospital (R\$ por dia)	Gamma	90,55	55,06	126,05
Custos de fim de vida, % pacientes tratados em hospícios	Beta	0,0%	0,0%	0,0%
Custos de fim de vida, diárias em hospício	Gamma	-	-	-
Custo de cuidados paliativos comunitários por dia (R\$)	Gamma	-	-	-

Taxa de OLT (% pacientes em PND I)	Beta	2,4%	1,6%	3,4%
Tempo de espera (meses)	Gama	12,00	7,30	16,70
Taxa de progressão de PND após OLT	Beta	29,6%	18,8%	41,6%
Tempo mediano para progressão do PND (meses)	Gamma	34,80	21,16	48,44
Utilidade após OLT - Pós OLT, 0-3 meses	Normal	0,6700	0,4074	0,9326
Utilidade após OLT - Pós OLT, 3-6 meses	Normal	0,7100	0,4317	0,9883
Utilidade após OLT - Pós OLT, 6-24 meses	Normal	0,7700	0,4682	1,0718
Utilidade após OLT - Pós OLT, 24+ meses	Normal	0,8370	0,5089	1,1651
Utilidades após OLT - Desutilidade devido à progressão do PND	Beta	0,3687	0,2324	0,5165
Custos OLT - Procedimento de transplante	Gama	109.793,25	66.754,30	152.832,20
Custos OLT - Custo de acompanhamento do transplante no 1º ano	Gama	1.334,40	811,32	1.857,48
Custos OLT - custo de transplante de 6 meses após o 1º ano	Gama	984,80	598,76	1.370,84
Custos OLT - Custo adicional após progressão do PND (R\$/ciclo)	Gama	2.900,78	1.763,67	4.037,89
Prevalência - PAF-TTR	-	2,443695861	1,954956689	2,932435034
% pacientes em estágio 1	-	52,78%	42,22%	63,34%
% pacientes em estágio 2	-	25,00%	20,00%	30,00%
Taxa de diagnóstico	-	13,91%	11,13%	16,69%
% de pacientes sem resposta a estabilizadores de TTR	-	29,50%	23,60%	35,40%

Apêndice VIII: Custeio de transplante hepático utilizado na AIO

Transplante hepático						
Procedimento	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Transplante de fígado (doador vivo)	9%*	1	R\$ 108,993.67	R\$ 9,395.25	Tabnet abril 2021 a abril de 2022**	05.05.02.006-8
Transplante de fígado (doador falecido)	91%*	1	R\$ 105,120.43	R\$ 96,059.05	Tabnet abril 2021 a abril de 2022**	05.05.02.005-0
Retirada de fígado	91%	1	R\$ 2,340.00	R\$ 2,138.29	SIGTAP, 07/2022	05.03.03.004-0
Líquido para preservação	100%	1	R\$ 615.00	R\$ 615.00	SIGTAP, 07/2022	07.02.12.002-2
Coordenação de sala cirúrgica	100%	1	R\$ 400.00	R\$ 400.00	SIGTAP, 07/2022	05.03.04.001-0
Exames para investigação clínica (doador vivo)	9%	1	R\$ 184.50	R\$ 15.90	SIGTAP, 07/2022	05.01.07.008-7
Hepatectomia parcial para transplante	9%	1	R\$ 7,384.00	R\$ 636.50	SIGTAP, 07/2022	05.03.02.001-0
Ultrassonografia de órgão transplantado	100%	1	R\$ 12.00	R\$ 12.00	SIGTAP, 07/2022	05.01.08.009-0
Sorologia Anticorpos Anti-HCV	100%	1	R\$ 18.55	R\$ 18.55	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.067-9
Anti-HAV	100%	1	R\$ 18.55	R\$ 18.55	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.091-1
HBsAg	100%	1	R\$ 18.55	R\$ 18.55	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.097-0
Anti-HBc	100%	1	R\$ 18.55	R\$ 18.55	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.078-4
Anti-HBs	100%	1	R\$ 18.55	R\$ 18.55	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.063-6
Anti-HIV	100%	1	R\$ 85.00	R\$ 85.00	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.029-6
Genotipagem HCV	100%	1	R\$ 0.00	R\$ 0.00	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.021-0
RNA de HCV qualitativo	100%	1	R\$ 168.48	R\$ 168.48	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.108-0
CMV	100%	1	R\$ 11.00	R\$ 11.00	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.074-1
Toxoplasmose	100%	1	R\$ 16.97	R\$ 16.97	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.076-8
EBV	100%	1	R\$ 17.16	R\$ 17.16	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.083-0
HTLV	100%	1	R\$ 85.00	R\$ 85.00	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.126-8
Herpes simples	100%	1	R\$ 17.16	R\$ 17.16	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.084-9
Chagas	100%	1	R\$ 2.73	R\$ 2.73	SIGTAP, 07/2022	02.02.02.046-0

VDRL	100%	1	R\$ 10.00	R\$ 10.00	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.112-8
Tipagem ABO	100%	1	R\$ 15.00	R\$ 15.00	SIGTAP, 07/2022	05.01.07.003-6
TOTAL			R\$ 109,793.25			

*De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes, em 2021 foram realizados 1.872 (92%) transplantes de fígado com doador morto e 161 (8%) com doadores vivos (130).

**Foram identificados os procedimentos de transplantes de órgãos de doador vivo (05.05.02.006-8) e doador falecido (05.05.02.005-0) no SIGTAP. Após isso, utilizou-se o Tabnet para identificar os custos totais por Autorização de Internação Hospitalar (AIH) para os procedimentos de transplantes de fígado no período de um ano (abril de 2021 a abril de 2022), resultando no valor de aproximadamente R\$ 108 mil e R\$ 105 mil para o transplante de órgãos de doadores vivos e falecidos respectivamente.

Monitoramento pós transplante hepático - custo mensal no primeiro ano						
Procedimento	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Acompanhamento de paciente pós-transplante	100%	1	R\$ 135.00	R\$ 135.00	SIGTAP, 07/2022	05.06.01.002-3
Exames de Sangue	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hemograma com plaquetas	100%	1	R\$ 4.11	R\$ 4.11	SIGTAP, 07/2022	02.02.02.038-0
Ureia	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.031-7
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.065-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	1	R\$ 3.51	R\$ 3.51	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.046-5
Sódio	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.063-5
Potássio	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	1	R\$ 1.85	R\$ 1.85	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.043-0
Bilirrubinas	100%	1	R\$ 2.01	R\$ 2.01	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.020-1

Tempo de protrombina	100%	1	R\$ 2.73	R\$ 2.73	SIGTAP, 07/2022	02.02.02.014-2
Dosagem de proteínas séricas	100%	1	R\$ 1.40	R\$ 1.40	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.062-7
Dosagem de alfa-fetoproteína	100%	1	R\$ 15.06	R\$ 15.06	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.009-1
Exames de imagem	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
US abdominal com doppler	100%	1	R\$ 39.60	R\$ 39.60	SIGTAP, 07/2022	02.05.01.004-0
TOTAL				R\$ 222.40		

Monitoramento pós transplante hepático - custo mensal nos anos subsequentes						
Procedimento	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Acompanhamento de paciente pós-transplante	100%	1	R\$ 135.00	R\$ 135.00	SIGTAP, 07/2022	05.06.01.002-3
Exames de Sangue	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hemograma com plaquetas	100%	0.3	R\$ 4.11	R\$ 1.37	SIGTAP, 07/2022	02.02.02.038-0
Ureia	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.031-7
Transaminase glutamico-piruvica (ALT)	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.065-1
Glutamico-oxalacetica (AST)	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.064-3
Fosfatase Alcalina	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.042-2
Gama GT	100%	0.3	R\$ 3.51	R\$ 1.17	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.046-5
Sódio	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.063-5
Potássio	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.060-0
Cálcio	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.021-0
Magnésio	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.056-2
Fósforo	100%	0.3	R\$ 1.85	R\$ 0.62	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.043-0
Bilirrubinas	100%	0.3	R\$ 2.01	R\$ 0.67	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.020-1
Tempo de protrombina	100%	0.3	R\$ 2.73	R\$ 0.91	SIGTAP, 07/2022	02.02.02.014-2

Dosagem de proteínas séricas	100%	0.3	R\$ 1.40	R\$ 0.47	SIGTAP, 07/2022	02.02.01.062-7
Dosagem de alfa-fetoproteína	100%	0.3	R\$ 15.06	R\$ 5.02	SIGTAP, 07/2022	02.02.03.009-1
Exames de imagem	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
US abdominal com doppler	100%	0.3	R\$ 39.60	R\$ 13.20	SIGTAP, 07/2022	02.05.01.004-0
TOTAL				R\$ 164.13		

Imunossupressão							
Medicamento	% uso*	Posologia	Custo por mg	mg/dia	custo/dia	custo/ano	Fonte custo
Micofenolato + tacrolimo	32.0%	-	-	-	-	R\$ 16,607.52	Calculado
Tacrolimo	22.3%	0,125 mg/kg ao dia	R\$ 3.30	8.08	R\$ 8.08	R\$ 2,947.83	BPS 07/2022, BR0268098 TACROLIMO, DOSAGEM:1 MG, MÉDIA PONDERADA
Ciclosporina	2.5%	4 mg/kg ao dia	R\$ 0.03	258.44	R\$ 8.68	R\$ 3,169.98	BPS 07/2022, BR0271107 CICLOSPORINA, CONCENTRAÇÃO:100 MG, MÉDIA PONDERADA
Micofenolato	2.4%	1.5 g 2x ao dia	R\$ 0.01	3000.00	R\$ 37.42	R\$ 13,659.69	BPS 07/2022, BR0448579 MICOFENOLATO, COMPOSIÇÃO:MOFETILA, CONCENTRAÇÃO:500 MG, MÉDIA PONDERADA
Ciclosporina + micofenolato	2.1%	-	-	-	-	R\$ 6,829.67	Calculado
TOTAL						R\$ 6,732.28	

*Utilização extraída do Monitoramento do transplante hepático no Brasil: 2000 a 2015 (123).