

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Novembro/2022

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

Brasília – DF
2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

VERSÃO PRELIMINAR

MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

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

Quadro - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

VERSÃO PRELIMINAR

TABELA

Tabela 1. Características dos estudos incluídos neste parecer	24
Tabela 2. Estratificação dos pacientes conforme Escala de comprometimento neuropático (NIS) na linha de base	28
Tabela 3. Perfil de evidências sobre a eficácia e efetividade do tratamento de pacientes com ATTRh, com patisirana comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE	40

QUADRO

Quadro 1. Estágio da ATTRh de acordo com a gravidade dos sintomas	12
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	15
Quadro 3. Preço da tecnologia proposto pelo demandante	17
Quadro 4. Custo do tratamento com patisirana	18
Quadro 5. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante	20
Quadro 6. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista	21
Quadro 7. Estudos incluídos por meio da atualização da busca	23
Quadro 8. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	46
Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina	63

FIGURA

Figura 1. Silenciamento gênico utilizando RNAs de fita dupla.	14
Figura 2. Modificações químicas estruturais que conferem maior estabilidade aos siRNAs.	15
Figura 3. Esquema da das fitas sense e anti-sense do patisirana.	15
Figura 4. Reações adversas relatadas para pacientes em uso do patisirana 0,3mg/Kg	18
Figura 5. Tabela 1 do dossiê do demandante: Questão estruturada no formato PICO	20
Figura 6. Fluxograma da nova seleção de estudos	23
Figura 7. Variação média de mNIS+7 em relação à linha de base	30
Figura 8. Média dos quadrados mínimos da mudança de mNIS+7	31
Figura 9. Média dos quadrados mínimos da mudança de mNIS+7 em diferentes segmentos	31
Figura 10. Classificação da certeza da evidência apresentada pelo demandante	40
Figura 11. Avaliação do risco de viés do demandante dos desfechos do estudo APOLLO pelo RoB 2.0	43
Figura 12. Avaliação do risco de viés em estudos clínicos experimentais (RoB 2.0)	44
Figura 13. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico fase 2 pelo ROBINS-I	44

Figura 14. Avaliação do risco de viés em estudos observacionais (ROBINS-I) para o desfecho qualidade de vida (Norfolk QoL-DN)	45
Figura 15. Avaliação do risco de viés em estudos observacionais (ROBINS-I) para o desfecho eventos adversos	45
Figura 16. Esquema do modelo de Markov	49
Figura 17. Tabela 12 do dossiê do demandante: Características basais da população do modelo na análise do caso-base	50
Figura 18. Tabela 23 do dossiê do demandante: Parâmetros para a regressão dos valores de qualidade de vida	51
Figura 19. Tabela 24 do dossiê do demandante: Valores de utilidade aplicados ao modelo	51
Figura 20. Alteração EQ-5D-5L no estudo APOLLO na população com intenção de tratar	52
Figura 21. Tabela 27 do dossiê do demandante: Análise de custos de utilização de recursos para cada estado de saúde	53
Figura 22. Tabela 28 do dossiê do demandante: Custos unitários dos eventos adversos	53
Figura 23. Tabela 31 do dossiê do demandante: Razão de custo-efetividade incremental no caso base de patisirana versus BSC	54
Figura 24. Parâmetros de utilidade aplicados à análise de sensibilidade univariada de acordo com o demandante	55
Figura 25. Diagrama de tornado da comparação patisirana versus BSC – modo de compra no mercado nacional	55
Figura 26. Diagrama de tornado da comparação patisirana versus BSC – modo de importação direta	56
Figura 27. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de patisirana versus BSC – modelo de compra no mercado nacional	56
Figura 28. Resultados da análise de sensibilidade probabilística de patisirana versus BSC – modelo de importação direta	57
Figura 29. Tabela 41 do dossiê do demandante: Estimativa de pacientes não responsivos ao tratamento com tafamidis via DataSUS e por estimativa epidemiológica	60
Figura 30. Tabela 43 do dossiê do demandante: Número de pacientes elegíveis por ano na AIO	60
Figura 31. Tabela 48 do dossiê do demandante: Custos associados ao transplante hepático	60
Figura 32. Tabela 44 do dossiê do demandante: Distribuição de pacientes no cenário atual (sem patisiran)	61
Figura 33. Tabela 45 do dossiê do demandante: Estimativa de difusão da tecnologia cenário futuro (caso base)	61
Figura 34. Tabela 49 do dossiê do demandante: Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de patisirana	62

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	10
2.	CONFLITO DE INTERESSES	10
3.	RESUMO EXECUTIVO	11
4.	INTRODUÇÃO.....	13
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
4.2.	Tratamento recomendado.....	14
4.3.	Tecnologia de silenciamento gênico utilizando RNAi (RNA interferente).....	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1.	Preço proposto para incorporação.....	20
5.2.	Custo do tratamento	21
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	22
6.1.	Evidências apresentadas pelo demandante.....	22
6.2.	Nova busca de evidências.....	24
6.3.	Evidência clínica.....	25
6.3.1.	Descrição dos estudos incluídos	30
6.3.2.	Efeitos desejáveis da tecnologia	33
6.3.3.	Efeitos indesejáveis da tecnologia	39
6.4.	Certeza geral da evidência.....	42
6.5.	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	51
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	52
7.1.	Avaliação econômica	52
7.1.1.	Descrição do modelo	54
7.1.2.	Parâmetros clínicos e de efetividade.....	55
7.1.3.	Custos.....	58

7.1.4. Resultados.....	60
7.1.5. Resultados da análise de sensibilidade univariada.....	60
7.1.6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.....	62
7.1.7. Considerações sobre a análise de custo-efetividade.....	63
7.2. Impacto orçamentário.....	64
7.2.1. Estimativa da população elegível.....	65
7.2.2. Custos.....	66
7.2.3. Market Share.....	67
7.2.4. Resultados.....	67
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	69
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	70
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	71
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	74
13. REFERÊNCIAS.....	74
Anexo 1 – Estratégia de busca do demandante.....	78
Anexo 2 – Atualização da estratégia de busca.....	80

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITO DE INTERESSES

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

VERSÃO PRELIMINAR

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Patisirana (Onpattro®).

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

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

Demandante: Specialty Pharma Goiás LTDA.

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

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

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

Avaliação econômica: A avaliação econômica foi realizada por meio de uma análise de custo-utilidade (ACU), em horizonte temporal de tempo de vida e na perspectiva do SUS, comparando patisirana com os melhores cuidados de suporte (em inglês, BSC). A ACU demonstrou que patisirana provê 10,24 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) incrementais e maior custo (R\$ 10,4 milhões), resultando em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 1.017.540 por AVAQ ganho no modelo de aquisição centralizada da tecnologia com importação direta e de R\$ 1.293.260 para compra no mercado nacional. Observa-se que a estimativa dos valores de utilidade aplicados a cada estado de saúde e de difícil estimação e poderia estar introduzindo vieses nos resultados. Por esse motivo optou-se por reportar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para os anos de vida ganhos. Com os 1,25 anos ganhos com o patisirana comparado ao BSC, a RCEI foi de R\$8.353.122 por ano de vida ganho no modelo de aquisição da tecnologia por importação direta, e de R\$10.616.543 pelo modelo de compra no mercado nacional.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário utilizou os mesmos parâmetros clínicos e de custos da ACU e comparou os cenários com e sem a incorporação de patisirana ao SUS, em um horizonte de cinco anos. Para o

modelo de compra da tecnologia no mercado nacional, o impacto orçamentário anual variou de R\$63,3 milhões a R\$177,0 milhões, totalizando R\$ 603,1 milhões em cinco anos. Para o modelo de aquisição por importação direta, o impacto em cinco anos foi estimado em R\$ 474,7 milhões.

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas duas tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com ATTRh, com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis. Também foram identificados eplintersena e vutrisirana, ambos em fase 3 de pesquisa clínica e ainda não registradas nas agências pesquisadas.

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

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

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros presentes na 114ª Reunião Ordinária, em 10 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. Considerou-se o custo anual do tratamento com patisirana, as incertezas quanto as utilidades aplicadas no modelo econômico e a razão de custo-utilidade incremental estimada.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

As amiloidoses são um grupo de doenças caracterizadas pelo depósito de fibras amiloides insolúveis em diversos tecidos e órgãos, podendo levar a manifestações clínicas progressivas¹. No sistema nervoso as manifestações podem se dar na forma de demência e neuropatia. No coração e nos rins pode ocorrer cardiomiopatia e insuficiência renal, respectivamente.

A amiloidose por transtirretina (ATTR) é caracterizada pelo depósito extracelular de transtirretina (TTR), uma proteína tetramérica solúvel produzida principalmente no fígado, mas também no plexo coróide no cérebro e epitélio pigmentar da retina, que carrega retinol e tiroxina no sangue e líquido cefalorraquidiano^{1,2}. A ATTR hereditária (ATTRh), que também é conhecida como polineuropatia amilóide familiar (PAF) ou doença de Corino de Andrade, é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante³.

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

A amiloidose é uma doença rara e sua epidemiologia é pouco avaliada⁶. Dados de 2022 mostram que a prevalência estimada da amiloidose primária sistêmica só na Europa era de 30 casos a cada 100.000 pessoas⁷. Sabe-se que a ATTR é a forma mais comum de amiloidose⁵. A doença é endêmica em países como Portugal (região Norte) e Suíça. Nesses países, a mutação Val30Met alcança uma frequência de 99% e 95% dos casos, respectivamente^{8,9}.

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

O diagnóstico é realizado por meio da avaliação dos sinais e sintomas clínicos, biópsia e testes genéticos. O diagnóstico pode ser facilitado pela presença de histórico familiar, manifestações neurológicas, como polineuropatia periférica simétrica, disfunção autonômica e identificação de variantes Val30Met no gene TTR¹⁰.

O estadiamento da doença é determinado por uma avaliação sistêmica ambulatorial dos pacientes, sendo o estadiamento de Coutinho o mais utilizado. O estadiamento proposto por Coutinho é dividido em três estágios e classifica os pacientes de acordo com sua capacidade de deambulação. Outra classificação utilizada é o escore de pontuação de deficiência de polineuropatia (em inglês, *polyneuropathy disability score* - PND), dividido em estágios de I a IV (Quadro 1). Além disso, é recomendada a realização de avaliação sensitivo-motora utilizando o Escore de Comprometimento da

Neuropatia (em inglês, *Neuropathy Impairment Score - NIS*)¹¹. O questionário Norfolk Qualidade de Vida - Neuropatia Diabética (em inglês, *Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy - Norfolk QOL-DN*) é a principal ferramenta usada para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde e o funcionamento físico dos pacientes¹².

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

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

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

PND: escore de pontuação de deficiência de polineuropatia

Adaptado de Ministério da saúde 2018 (PCDT)¹³

4.2. Tratamento recomendado

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Polineuropatia Amiloidótica Familiar aprovado pela Portaria Conjunta Nº 22, de 2 de outubro de 2018, apresenta a complexidade do tratamento e o divide em medicamentoso e não medicamentoso¹³.

Como tratamento não farmacológico, o PCDT cita o transplante de fígado com o objetivo de prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais. Como o fígado é o principal local de produção da proteína TTR, é esperada a interrupção da progressão da doença com a substituição do órgão. Além disso, indica que o transplante seja realizado no estágio 1 da ATTRh, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento¹³.

O único tratamento medicamentoso recomendado pelo PCDT é o uso de tafamidis meglumina para a amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com ATTRh sintomática em estágio 1 e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR. O tratamento com tafamidis meglumina apresentou perfil de segurança satisfatório, com eficácia na estabilização da TTR e redução da progressão da doença, além de estar associado a uma melhora ou

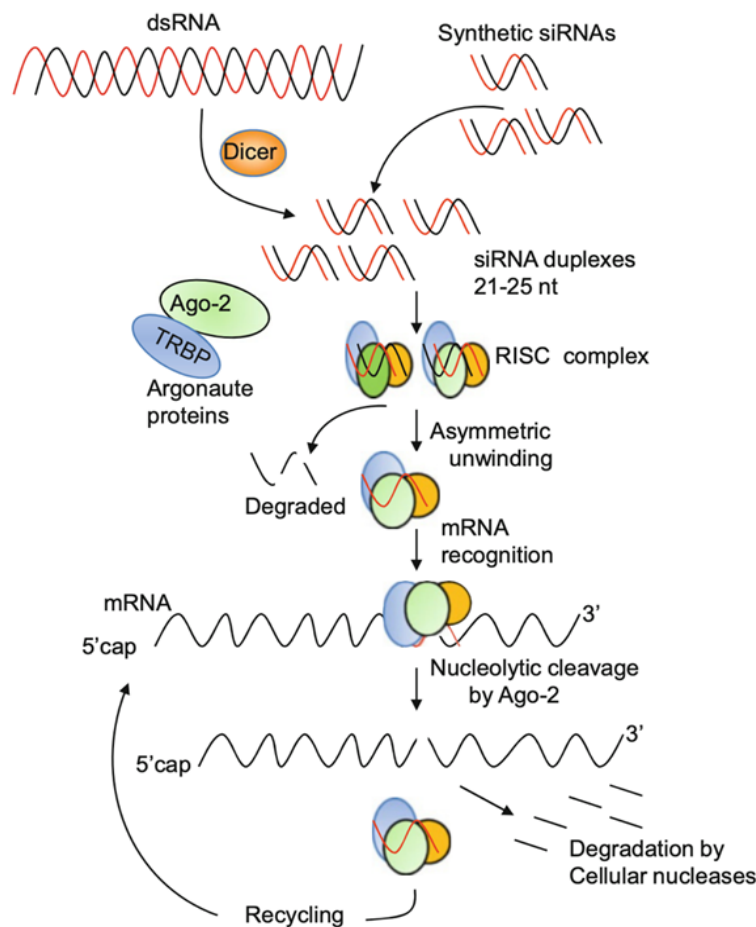
manutenção do *status* nutricional. Inexiste recomendação de tratamento medicamentoso para pacientes com doença em estágios mais avançados ou com resposta inadequada ao tafamidis meglumina¹³.

O PCDT estabelece que, após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis meglumina e os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático¹³.

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

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

Figura 1. Silenciamento gênico utilizando RNAs de fita dupla.

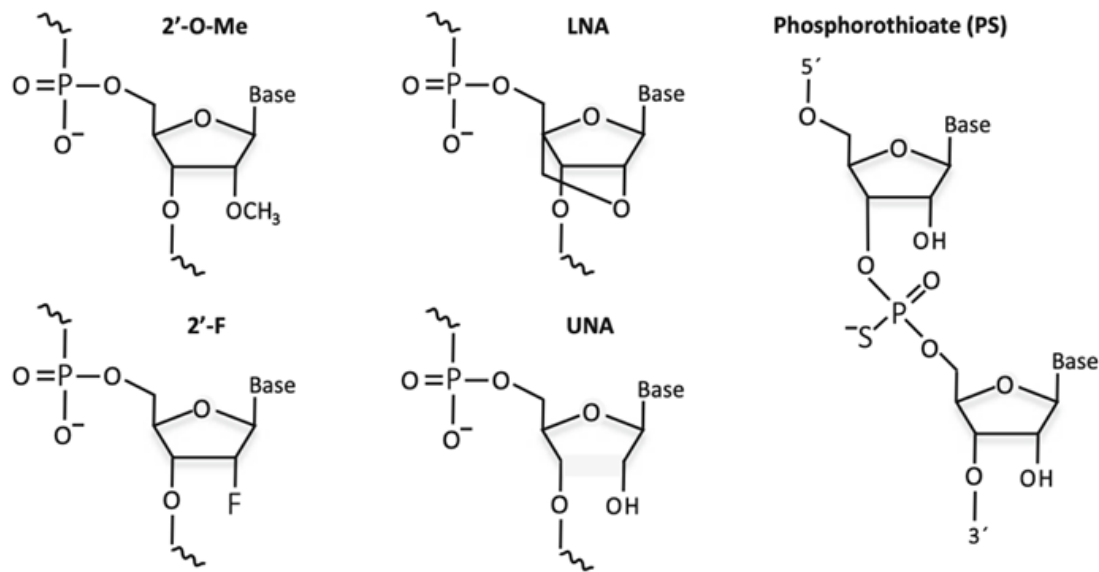


Fonte: RNA Interference: Story and Mechanisms - Chapter 1: Design and Delivering of siRNA therapeutics - 2021. Springer Protocols.

Em 2018, quase 20 anos após a descoberta do RNAi, o primeiro medicamento baseado em siRNA foi aprovado pela agência *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da polineuropatia causada pela (ATTRh)¹⁷⁻¹⁹, sugerindo, então, que a maquinaria endógena de RNA pode ser aplicada em terapêutica pela síntese de moléculas de RNA para o “silenciamento” de genes de interesse. No entanto, em sua forma natural, siRNAs são grandes e susceptíveis à degradação por nucleases, fazendo do uso terapêutico um desafio pela dificuldade de entrega das moléculas no interior das células e rápida degradação quando interiorizada. Além disso, o silenciamento de alvos gênicos com interesse terapêutico requer uma alta especificidade, com o objetivo de minimizar efeitos fora do alvo (em inglês, *off-target*) e reações imunogênicas causadas por este tipo de molécula¹⁹.

Na tentativa de minimizar alguns destes efeitos, algumas modificações, como por exemplo: 2'-O-metil (2'-O-Me) e 2'-flúor (2'-F) e outras, podem ser empregadas para aumentar a estabilidade e diminuir o efeito imunogênico destas moléculas, como citado anteriormente²⁰⁻²² (Figura 2).

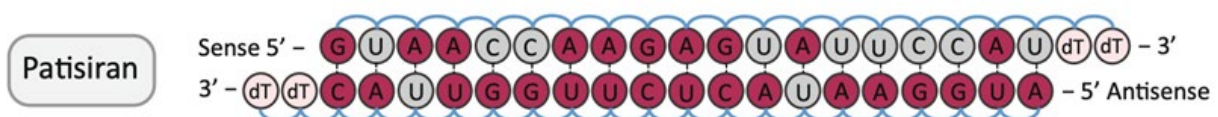
Figura 2. Modificações químicas estruturais que conferem maior estabilidade aos siRNAs.



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

Especificamente, o patisirana (Figura 3) possui todas as suas pirimidinas na fita *sense* e duas uracilas na fita *anti-sense* modificadas (20 -O-Me). O patisirana tem como alvo uma sequência geneticamente conservada na região 3' não traduzida (em inglês, *untranslated region* - UTR) das variantes mutadas e selvagem do RNAm da proteína transtirretina de pacientes portadores de ATTRh, levando à sua degradação e, conseqüentemente, sua redução no soro e no fígado, seus principais depósitos²³.

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



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

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

Os efeitos adversos relatados foram mínimos e intimamente relacionados com a infusão. No entanto, em um ensaio, sete pacientes (5%) no grupo patisirana morreram, enquanto, no grupo placebo, foram observados seis óbitos

(8%) em um ensaio clínico de fase III. As causas de morte foram principalmente por questões cardiovasculares, relacionadas à história natural da doença¹⁸.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O patisirana é um pequeno ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla (siRNA), formulado como nanopartículas lipídicas para distribuição aos hepatócitos. Quanto a seu mecanismo de ação, o patisirana liga-se especificamente a uma sequência geneticamente conservada na região 3' UTR do RNAm da TTR mutante e tipo selvagem. Essa ligação inibe especificamente a síntese hepática da proteína TTR para reduzir seu depósito nos tecidos e geração de fibrilas amiloides, que é a principal causa das manifestações da doença²⁴. O Quadro 2 apresenta a ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Patisirana
Nome comercial	Onpattro®
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 (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".
--	--

Fonte: Specialty Pharma Goiás LTDA

Contraindicações:

Pacientes com história de hipersensibilidade grave (por exemplo, reações de anafilaxia ou anafilactóides) ao patisirana ou a qualquer um dos excipientes. Medicamento contraindicado para menores de 18 anos²⁴.

Cuidados e Precauções:

Deve ser administrado apenas por via intravenosa. Pacientes devem receber pré-medicação no dia da infusão, pelo menos 60 minutos antes do início da infusão; se ocorrer uma reação relacionada à infusão, deve-se considerar retardar ou interromper a infusão e instituir tratamento médico. Pacientes que recebem patisirana devem tomar suplementação oral de aproximadamente 2500 UI de vitamina A por dia para reduzir o risco potencial de toxicidade ocular. Não existem dados sobre o efeito do patisirana na fertilidade humana, a presença no leite humano e efeitos no lactente amamentado ou na produção de leite. Patisirana é classificado como medicamento da categoria C de risco na gravidez; sua prescrição para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.

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

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

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

Fonte: Bula Onopattro (patisirana)²⁴

5.1. Preço proposto para incorporação

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

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

Quadro 3. Preço da tecnologia proposto pelo demandante

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

¹ Preços apresentados pelo demandante em seu dossiê;

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

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

5.2. Custo do tratamento

O preço proposto para incorporação do patisirana para compra no mercado nacional, considerando a incidência de PIS/COFINS e 18% de ICMS, é de R\$39.420,13. Para importação direta o preço proposto é de R\$31.457,81. O tratamento preconizado em bula considera a dose recomendada de 0,3 mg/kg administrada por infusão intravenosa uma vez a cada três semanas. Para pacientes com peso maior ou igual a 100 kg, a dose recomendada é de 30 mg. Conforme dados dispostos pelo demandante do Centro de Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM), maior centro de referência de especialistas em amiloidose do Brasil, o peso médio dos pacientes em tratamento para ATTRh é de 64,61 kg. Neste cenário, seriam necessários dois frascos do patisirana por administração. Dada a posologia indicada em bula, seriam necessárias 17 administrações ao ano²⁴. Levando estes cenários em consideração, os custos do tratamento com patisirana estão representados no Quadro 4.

Quadro 4. Custo do tratamento com patisirana

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

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

² Preço da tecnologia apresentado pelo demandante não incluindo impostos.

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

Acrônimo	Definição
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.

Fonte: Dossiê do demandante.

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

O demandante conduziu uma busca sistematizada com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, *MEDLINE* via *Pubmed*, *EMBASE*, *Literatura Latino-Americana* e do

Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Além disso, foram realizadas buscas manuais em referências bibliográficas das publicações selecionadas. A estratégia de busca encontra-se no Anexo 1.

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

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

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Adams <i>et al.</i> , 2018	X	
Obici <i>et al.</i> , 2020	X	
Minamisawa <i>et al.</i> , 2019		Estudo é um <i>brief report</i> e utiliza da mesma população e desfecho (função cardíaca mensurada por NT-proBNP) do estudo de Solomons <i>et al.</i> , 2019
Solomons <i>et al.</i> , 2019	X	
Yamashita <i>et al.</i> , 2020	X	
Adams <i>et al.</i> , 2021	X	
Suhr <i>et al.</i> , 2015	X	
Coelho <i>et al.</i> , 2020 ²	X	
Lin <i>et al.</i> , 2020	X	
Gutierrez <i>et al.</i> , 2019		Revisão sistemática com resultados apenas do ECR APOLLO, sem evidências adicionais.
Jennings <i>et al.</i> , 2021		Revisão sistemática com resultados apenas do ECR APOLLO, sem evidências adicionais.

Fonte: Autoria própria, 2022.

² O demandante parece ter se equivocado quanto ao ano do estudo na tabela de resumo das publicações incluídas na revisão sistemática, mas colocou o ano correto na descrição dos resultados de Coelho *et al.*, 2020 na descrição dos resultados no dossiê. Portanto, o estudo considerado no dossiê e neste relatório é o Coelho *et al.*, 2020.

6.2. Nova busca de evidências

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a atualização da busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema que possam ter surgido. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante. Contudo, foram considerados apenas os desfechos clínicos críticos para avaliação de acordo com o PCDT da ATTRh¹³, conforme Quadro 6.

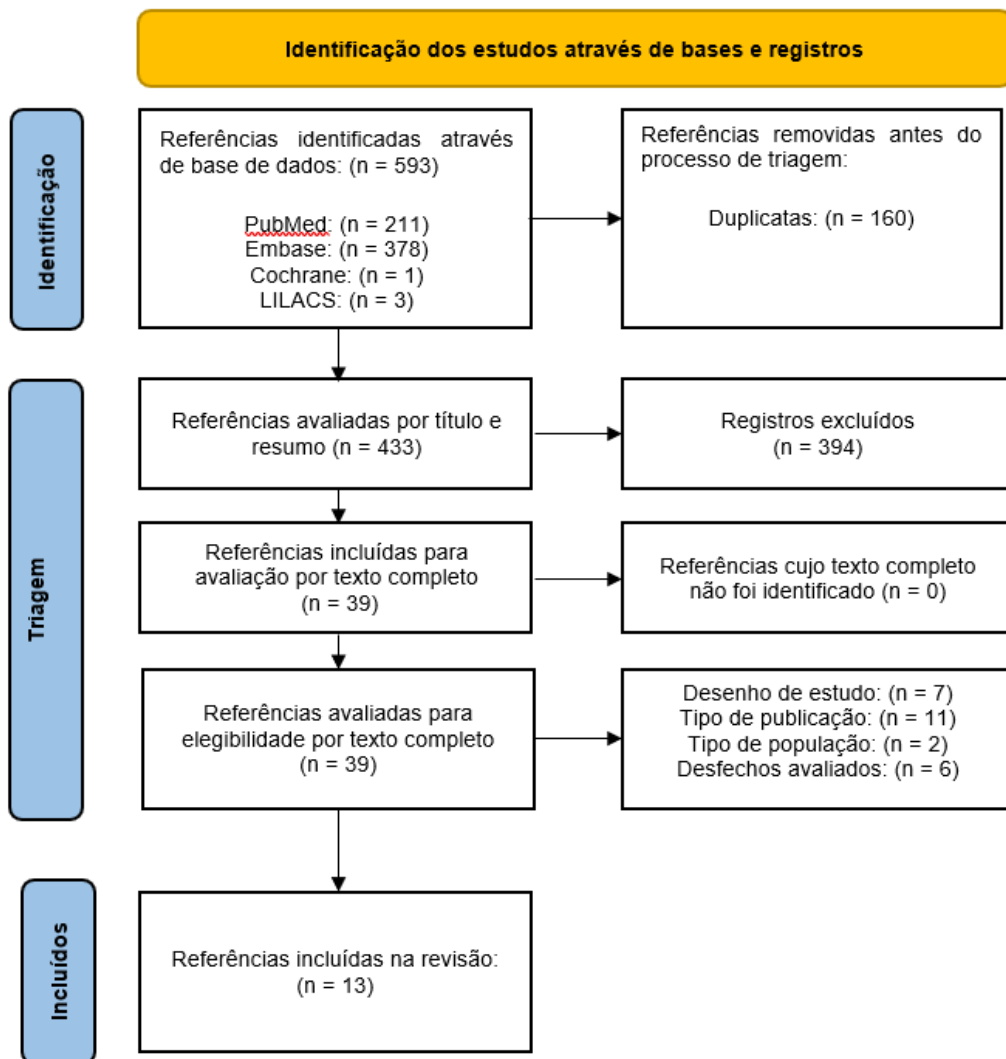
Quadro 6. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo parecerista

População	Pacientes com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis.
Intervenção (tecnologia)	Patisirana
Comparador	Qualquer tratamento ativo ou placebo
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Clínicos: mudança no escore mNIS+7, qualidade de vida mensurada através da escala Norfolk QOL-DN, comprometimento nutricional (IMC modificado) e função cardíaca mensurada por NT-proBNP. Segurança: eventos adversos frequentes, eventos adversos graves, cardiomiopatia e polineuropatia.
Tipo 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 (ex. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i>).

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

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

Figura 6. Fluxograma da nova seleção de estudos



Fonte: Elaboração própria

6.3. Evidência clínica

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

Quadro 7. Estudos incluídos por meio da atualização da busca

Autor	Tipo de estudo	Ano
-------	----------------	-----

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

Fonte: Autoria própria, 2022.

VERSÃO PRELIMINAR

Tabela 1 Características dos estudos incluídos neste parecer

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Nº de participantes	Intervenção	Comparador
Suhr et al., 2015	Fase 2, aberto, multicêntrico, escalonamento de doses múltiplas	Pacientes com ATTRh e neuropatia	29	Patisirana: 0,01 mg/kg, a cada 4 semanas Patisirana: 0,05 mg/kg, a cada 4 semanas Patisirana: 0,15 mg/kg, a cada 4 semanas Patisirana: 0,30 mg/kg, a cada 3 semanas	Sem grupo comparador
Adams et al., 2018	ECR de fase 3, multicêntrico duplo-cego	Pacientes com ATTRh e neuropatia	Placebo = 77 Patisirana = 148	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Planté-Bordeneuve et al., 2019	Comparação indireta, detalhada e quantitativa dos estudos APOLLO e Fx-005	APOLLO e FX-005: Pacientes com ATTRh e neuropatia	APOLLO: 225 (placebo = 77; patisirana = 148) FX - 005: 125 (placebo = 61; tafamidis = 64)	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Indiretamente tafamidis (estudo FX-005)
Solomon et al., 2019	Sub-análise APOLLO	Pacientes com ATTRh e cardiomiopatia	Placebo = 36 Patisirana = 90	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo

Lin et al., 2020	Análise post hoc APOLLO e OLE	Pacientes com ATTRh e neuropatia, em subpopulações em monoterapia, uso concomitante ou prévio de estabilizadores de TTR	OLE = 27 Apollo: 225 (placebo = 77; patisirana = 148)	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Yamashita et al., 2020	Sub-análise APOLLO	Pacientes japoneses com ATTRh e neuropatia	Placebo = 9 Patisirana = 7	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Coelho et al., 2020	Fase 2 extensão aberta do OLE, multicêntrico e internacional	Pacientes com ATTRh e neuropatia	27	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Sem grupo comparador
Gonzalez-Duarte et al., 2020	Sub-análise APOLLO	Pacientes com ATTRh e neuropatia	Placebo = 77 Patisirana = 148	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Obici et al., 2020	Sub-análise APOLLO	Pacientes com ATTRh e subpopulação com cardiomiopatia	Placebo = 77 Patisirana = 148 Subpopulação cardíaca: 126	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Adams et al., 2021	Sub-análise de OLE e APOLLO	Pacientes com ATTRh e neuropatia	OLE = 25 Apollo: 225 (placebo = 49; patisirana = 137)	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo
Gentile et al., 2021	Coorte prospectiva	Pacientes com ATTRh	Patisirana = 18 Patisirana +	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Patisirana 0,30 mg/kg + Tafamidis

			tafamidis = 4		20 mg
Gorevic et al., 2021	Comparação indireta dos estudos NEURO-TTR e APOLLO	Pacientes com ATTRh e neuropatia	APOLLO: 225 (placebo = 77; patisirana = 148) NEURO-TTR: 172 (placebo = 60; Inotersen = 112)	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Inotersen: 300 mg SC a cada 3 semanas
Quan et al., 2022	Sub-análise APOLLO	Pacientes com ATTRh e neuropatia	Placebo = 77 Patisirana = 148	Patisirana 0,30 mg/kg IV a cada 3 semanas	Placebo

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

6.3.1. Descrição dos estudos incluídos

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

Suhr et al., 2015²⁵ realizaram um estudo de fase 2, multicêntrico, internacional e aberto, com objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do escalonamento de múltiplas doses intravenosas do patisirana. A população elegível foram pessoas ≥ 18 anos com ATTRh e neuropatia de leve a moderada. Foram excluídos pacientes que realizaram transplante de fígado. Dos 29 participantes, 21 (72%) fizeram uso concomitante de estabilizadores de TTR e quatro participantes (13,8%) foram categorizados com polineuropatia amiloidótica familiar no estágio 2 (necessidade de assistência para locomoção). Dos desfechos avaliados, para o parecer em questão, considerou-se a segurança do patisirana.

Adams et al., 2018¹⁸ conduziram um ECR de fase 3 (APOLLO), multicêntrico, internacional, duplo-cego, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do patisirana em indivíduos com ATTRh. Foram randomizados e alocados 225 participantes em uma proporção de 2:1, nos grupos que receberam tratamento com patisirana (148 participantes) e placebo (77 participantes). Ao final, 138 participantes do grupo patisirana (93%) e 55 do grupo placebo (71%) completaram o estudo. Os participantes foram avaliados por um período de 18 meses e 53% deles apresentavam ATTRh no estágio 2, segundo o PND. O desfecho primário avaliado foi a diferença na escala de Pontuação de Comprometimento da Neuropatia +7 modificado (em inglês, *modified Neuropathy Impairment Score +7 - mNIS+7*) e, como desfecho secundário, a avaliação de qualidade de vida pela escala Norfolk QOL-DN. O estudo também relatou resultados para os desfechos índice de massa corporal modificado (IMCm), Nível de Peptídeo Natriurético N-Terminal Tipo-B (NT-proBNP) e eventos adversos.

Planté-Bordeneuve et al., 2019²⁶ publicaram uma comparação indireta, detalhada e quantitativa do patisirana e tafamidis. Foram selecionados o ECR de fase 3 do patisirana (APOLLO) e estudos de fase 2 e 3 do tafamidis (Fx-005). Os resultados destes estudos permitiram a comparação indireta entre tafamidis e patisirana no tratamento de pacientes com ATTRh. Os estudos avaliaram diferentes desfechos, dos quais foram considerados a escala Norfolk QOL-DN, IMCm e eventos adversos.

Solomon et al., 2019²⁷ realizaram uma sub-análise a partir da população do estudo APOLLO. O objetivo consistiu em relatar a associação entre patisirana e aumento ventricular causado pela ATTRh. Para essa análise foram considerados 136 participantes do estudo APOLLO que possuíam parede ventricular com espessura ≥ 13 mm, sem histórico de hipertensão ou doença valvar aórtica. Os autores avaliaram desfechos relacionados com a função e estrutura cardíaca, incluindo a variação de NT-proBNP entre a linha de base e o período final de acompanhamento (após 18 meses) de uso do patisirana.

Coelho et al., 2020²⁸ reportaram a extensão aberta (OLE) do estudo de fase 2 do patisirana, com objetivo de avaliar a segurança, eficácia e farmacodinâmica do patisirana em pacientes com ATTRh e neuropatia leve a moderada. O estudo foi conduzido por 24 meses e incluiu 27 pacientes, que receberam previamente e toleraram bem o patisirana na

fase 2 do estudo, dos quais 11% apresentavam ATTRh estágio 2. Os autores avaliaram diversos desfechos, dos quais foram considerados neste parecer a redução em relação à linha de base da mNIS+7, NT-proBNP e eventos adversos.

Gonzalez-Duarte et al., 2020²⁹ realizaram uma sub-análise do estudo APOLLO, correlacionando o impacto do patisirana sobre a carga da disfunção autonômica em pacientes com ATTRh. O período de acompanhamento foi de 18 meses, em que foram avaliados os desfechos: escalas Norfolk QOL-DN, mNIS+7 e IMCm.

Gorevic et al., 2020³⁰ avaliaram os resultados dos estudos APOLLO e NEURO-TTR por meio de comparação indireta das populações. Ambos os estudos são multicêntricos e acompanharam seus pacientes por pelo menos 15 meses. O ensaio clínico APOLLO acompanhou 148 pacientes em uso do patisirana por 18 meses, enquanto o ensaio clínico NEURO-TTR acompanhou 112 pacientes que receberam inotersena por 15 meses. Comparações indiretas do patisirana com inotersena foram conduzidas para cada desfecho, comparando as diferenças médias de cada terapia em relação ao placebo obtido a partir das comparações diretas em seus respectivos ensaios. A análise primária foi realizada por meio de comparação indireta com a realização de imputação de dados faltantes e a análise secundária foi realizada sem imputação de dados faltantes. Para análise dos desfechos, observou-se diferenças basais entre certas características das populações do estudo APOLLO e NEURO-TTR, sendo necessário ajustá-las antes da realização de comparações indiretas. Considerou-se para ajuste dos desequilíbrios observados nas características basais o Método de Comparações Indiretas Ajustadas por Emparelhamento (em inglês, *Matching Adjusted Indirect Comparisons* - MAIC) em detrimento do método Bucher. Além disso, priorizou-se a extração de dados da análise primária por basear-se na imputação explícita de dados ausentes nos estudos subjacentes, a qual utiliza a imputação de salto para referência de resultados contínuos ou de não-respondedores, para resultados binários. Dentre os desfechos analisados, considerou-se a escala mNIS+7 e Norfolk QOL-DN.

Lin et al., 2020³¹ realizaram uma análise *post hoc* da extensão de fase 2, que avaliou a monoterapia do patisirana e o uso concomitante de estabilizadores da TTR (n=27), e do estudo de fase 3 que avaliou o tratamento com patisirana em pacientes com e sem uso prévio de estabilizadores de TTR (n=225). O objetivo foi analisar os dados de segurança, eficácia e farmacodinâmica em grupos de pacientes com ATTRh e neuropatia. Os estudos incluídos na análise avaliaram diferentes populações com parâmetros distintos, dos quais foram considerados os desfechos mNIS+7, Norfolk QOL-DN e eventos adversos.

Obici et al., 2020³² conduziram uma sub-análise do estudo APOLLO, descrevendo o efeito e impacto do patisirana na qualidade de vida em pacientes com ATTRh. Além disso, foi feito um recorte da população com a inclusão de 126 pacientes que possuíam parede ventricular com espessura ≥ 13 mm sem histórico de hipertensão ou doença valvar aórtica. Os resultados do desfecho qualidade de vida, dentre eles a escala Norfolk QOL-DN foram analisados após 18 meses do uso do patisirana.

Yamashita et al., 2020³³ realizaram uma sub-análise, avaliando a subpopulação de pacientes japoneses que participaram do estudo APOLLO. A população elegível de 16 japoneses recebeu tratamento no grupo patisirana ou placebo por 18 meses e foram avaliados os mesmos desfechos descritos em Adams et al., 2018.

Adams et al., 2021³⁴ realizaram um estudo de extensão aberto e multicêntrico (OLE global), com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo do patisirana em pessoas com ATTRh. O estudo incluiu 211 pacientes que eram elegíveis apenas se tivessem completado os estudos APOLLO de fase 3 ou OLE de fase 2 e que apresentaram tolerância ao patisirana. Dentre os diversos desfechos avaliados, as escalas NT-proBNP, mNIS+ 7 e Norfolk QOL-DN foram considerados para análise neste parecer. Os resultados foram uma análise provisória para pacientes que completaram as avaliações de eficácia de 12 meses a partir do corte de dados.

Gentile et al., 2021³⁵ realizaram uma coorte com duração de 18 meses, com o objetivo de avaliar a eficácia a longo prazo e o perfil de segurança do tratamento com patisirana, acompanhando 18 pacientes com ATTRh. Os participantes foram divididos em seis grupos com base no tempo de observação prévio e posterior ao tratamento, uso de co-intervenção e no estágio PND. Assim, os grupos 1, 2 e 3 analisaram os pacientes da linha de base até o tempo de acompanhamento de 6, 12 e 18 meses, respectivamente. No grupo 4 foi realizada uma análise da utilização concomitante de estabilizador da TTR com patisirana com acompanhamento até o 12º mês e os grupos 5 e 6 analisaram os pacientes de acordo com a classificação do PND com tempo de acompanhamento até o 12º mês. Os dados da linha de base de todos os pacientes foram recuperados até 18 meses que antecederam o uso do patisirana. Analisou-se diversos desfechos, sendo relevantes para este parecer Norfolk QOL-DN e eventos adversos.

Quan et al., 2022³⁶ realizaram uma análise *post hoc* a partir do estudo APOLLO. Considerou-se toda a população do estudo APOLLO, com randomização 2:1 para receber patisirana ou placebo. Os indivíduos foram agrupados de acordo com a Pontuação de Comprometimento da Neuropatia basal (em inglês, *Neuropathy Impairment Score - NIS*) da linha de base, conforme descrito na Tabela 2. Diversos desfechos foram analisados, os considerados de relevância para este parecer foram a pontuação na escala mNIS+7 e o questionário Norfolk QOL-DN.

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

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

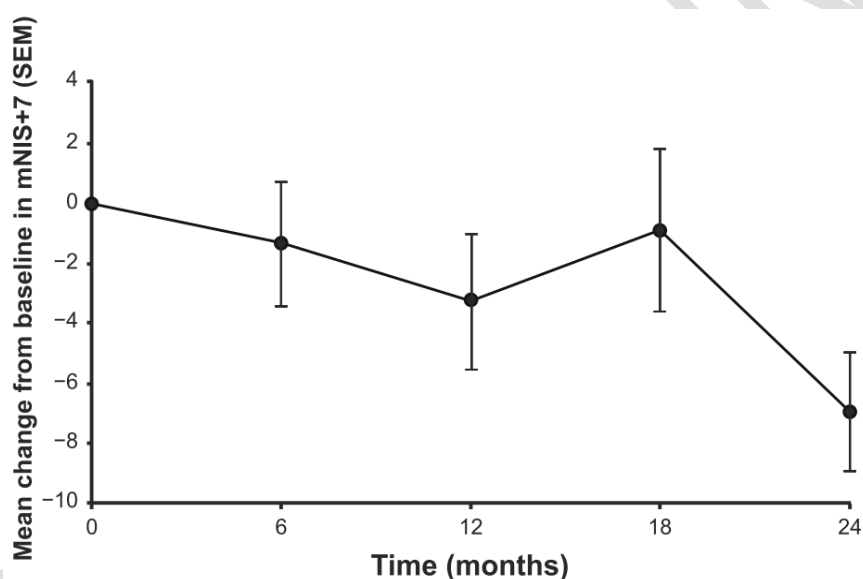
6.3.2. Efeitos desejáveis da tecnologia

Decréscimo na escala mNIS+7

A escala mNIS+7 é uma ferramenta utilizada com a finalidade de avaliar a neuropatia motora, sensorial e autonômica. É composta por uma escala de pontuação que varia de 0 a 304 na qual os valores mais altos se associam com maiores níveis de incapacidade¹⁸.

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

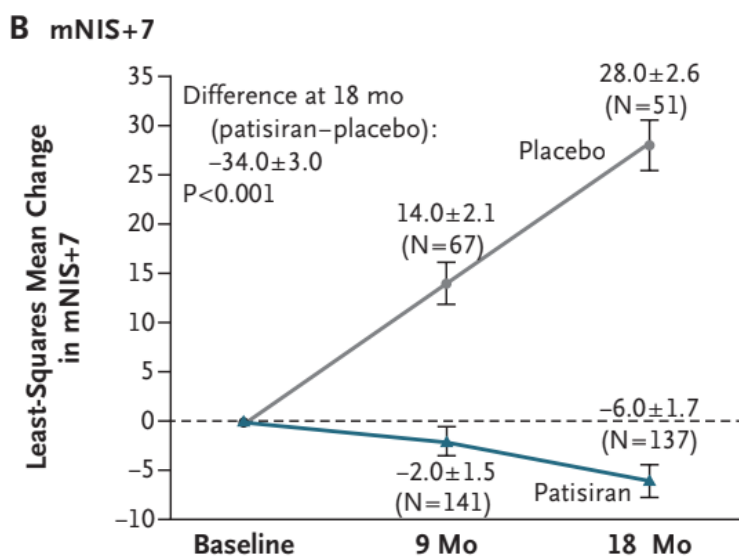
Figura 7. Variação média de mNIS+7 em relação à linha de base.



Fonte: Coelho et al., 2020

Adams et al., 2018¹⁸ relataram no estudo pivotal do patisirana uma redução significativa na pontuação mNIS+7 para o grupo patisirana em comparação com o grupo placebo. A variação da média dos mínimos quadrados (MMQ) (\pm EPM) a partir da linha de base foi $-6,0 \pm 1,7$ no grupo patisirana. O valor médio na linha de base do grupo patisirana era 80,9 pontos (Desvio Padrão (DP): 41,5). No grupo placebo a variação foi de $28,0 \pm 2,6$. O valor médio da linha de base para o grupo placebo era 74,6 (DP: 37,0). A diferença entre as médias foi de -34,0 pontos (Intervalo de Confiança (IC) de 95%: -39,9 a -28,1; valor-p <0,001) (Figura 8). Após 18 meses de acompanhamento, 56% dos pacientes apresentaram decréscimo na pontuação mNIS+7.

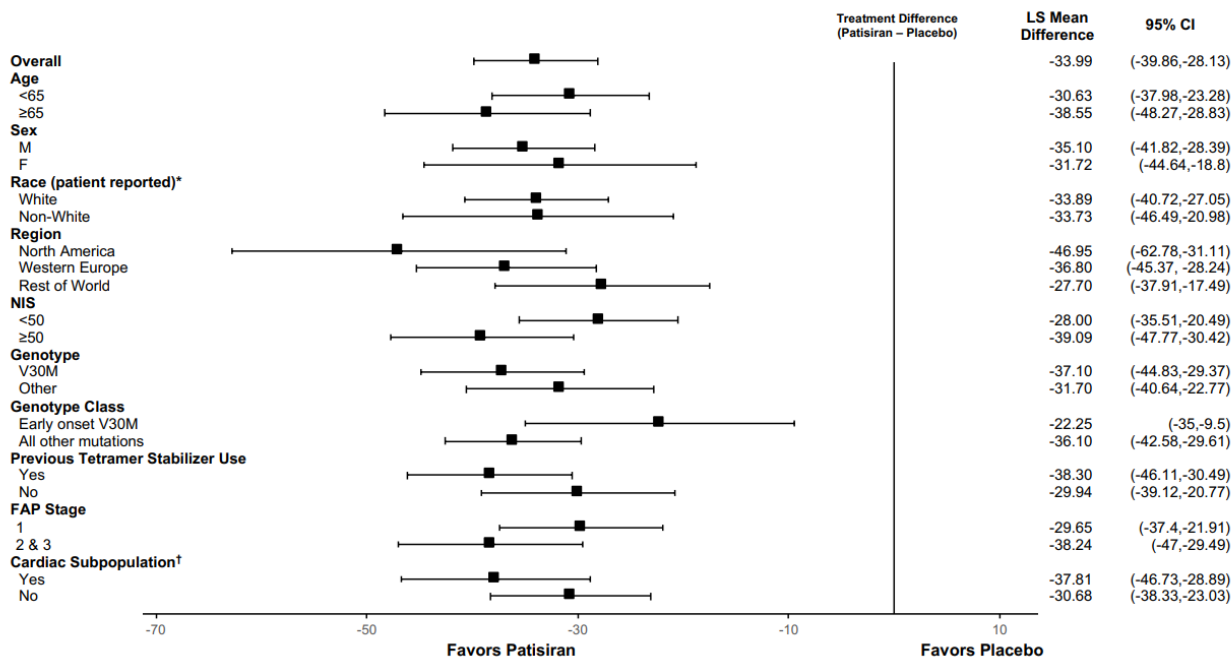
Figura 8. Média dos quadrados mínimos da mudança de mNIS+7



Fonte: Adams et al., 2018.

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

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



Fonte: Adams et al., 2018

Gonzalez-Duarte et al., 2020²⁹ relataram o resultado para um domínio específico do mNIS+7, o domínio de pressão sanguínea postural. Observou-se melhora em cada componente individual do mNIS+7, incluindo a pressão sanguínea postural, do grupo patisirana em comparação ao grupo placebo em 18 meses. A diferença da MMQ em 18 meses, nos valores do domínio pressão sanguínea postural entre o grupo patisirana e placebo foi de -0,3 pontos (IC de 95%: -0,5 a -0,1).

Para a subpopulação japonesa do estudo APOLLO, **Yamashita et al., 2020³³** relataram uma redução maior da pontuação da escala mNIS+7 no grupo patisirana do que no grupo placebo em relação ao valor médio da linha de base. A variação da MMQ a partir da linha de base até o 18º mês para o grupo patisirana foi de -7,70 pontos (EPM: 7,85) comparado com 23,90 pontos (EPM: 8,14) para o grupo placebo. A diferença entre as médias dos dois grupos foi de -31,6 pontos (EPM: 11,23).

Lin et al., 2020³¹ avaliaram a redução na variação de pontos da escala mNIS+7 com o uso do patisirana, com ou sem o uso prévio de tafamidis, pela comparação da pontuação obtida entre a linha de base e o período após o acompanhamento dos participantes. O grupo que utilizou patisirana sem uso prévio de tafamidis apresentou variação de -3,4 pontos (DP: 21,0) em relação à linha de base 80,5 pontos (Intervalo: 9 a 165). O resultado do grupo placebo variou 24,9 pontos (DP: 20,5) em relação à linha de base 72,1 pontos (intervalo: 11 a 154).

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

Adams et al., 2021³⁴ avaliaram a redução na variação de pontuação da escala mNIS+7 ao longo da extensão de 12 meses dos estudos APOLLO e fase 2 OLE. Após este período a pontuação da escala mNIS+7 continuou decrescendo em relação aos estudos APOLLO em -4,0 pontos (IC de 95%: -7,7 a -0,3) e o fase 2 OLE reduziu em -4,7 pontos (IC de 95%: -11,9 a 2,4). Os pacientes no grupo placebo do estudo APOLLO apresentaram progressão rápida da polineuropatia, que foi interrompida após iniciarem o tratamento com patisirana no estudo OLE Global. Desde o momento da inscrição no estudo de extensão até 12 meses depois, a variação média da pontuação mNIS+7 foi de -1,4 pontos (IC de 95%: -6,2 a 3,5).

Gorevic et. al., 2021³⁰ avaliaram os resultados da variação da pontuação mNIS+7 nos estudos APOLLO e NEURO-TTR, os dois estudos acompanharam os pacientes por pelo menos 15 meses. O estudo APOLLO utilizou o mNIS+7Anylam e o NEURO-TTR o mNIS+7Ionis, que são variações da ferramenta mNIS+7 adaptadas para cada um desses estudos. O segundo foi escolhido para a comparação devido a sua maior disponibilidade de dados. O mNIS+7Ionis pode ser calculado com precisão para cada paciente do APOLLO usando os componentes do mNIS+7Anylam. A comparação foi realizada de forma indireta de acordo com o método MAIC. Os resultados mostraram superioridade do patisirana em relação ao inotersena. A diferença das variações da pontuação mNIS+7 entre os grupos patisirana e inotersena foi -12,3, $p = 0,007$.

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

Decréscimo na escala Norfolk QOL-DN

O questionário Norfolk QOL-DN é autoaplicável e mede a relação entre qualidade de vida do paciente e os sintomas da neuropatia diabética. O Norfolk QOL-DN é constituído de duas partes: questões relacionadas aos sintomas vivenciados por pacientes e questões relacionadas ao impacto da neuropatia nas atividades diárias dos pacientes. Essas questões são separadas em cinco domínios (atividades da vida diária, sintomas, neuropatia de fibras pequenas, neuropatia de fibras grandes e neuropatia autonômica), que capturam o espectro da neuropatia diabética relacionada a fibras nervosas pequenas, grandes e autonômicas. As pontuações do Norfolk QOL-DN possuem um intervalo de -4 a 136, com pontuações mais altas indicando pior qualidade de vida¹².

Adams et al., 2018¹⁸ avaliaram a qualidade de vida dos pacientes de acordo com a escala Norfolk QOL-DN ao final de 18 meses desde a linha de base. O grupo patisirana apresentou redução na pontuação da escala indicando progresso, a MMQ foi de -6,7 (EPM: 1,8). O grupo placebo apresentou aumento de 14,4 (EPM: 2,7), com diferença da MMQ entre os grupos de -21,1 pontos (IC de 95%: -27,2 a -15,0; p<0,001).

Planté-Bordeneuve et al., 2019²⁶ avaliaram a qualidade de vida dos pacientes pela escala Norfolk QOL-DN e encontraram resultado superior para o patisirana em comparação com o tafamidis, expresso pela diferença na alteração média da linha de base -13,10 (IC de 95%: -23,55 a -2,66).

González-Duarte et al., 2020²⁹ relataram a variação da pontuação do domínio “neuropatia autonômica” da escala Norfolk QOL-DN nos participantes que utilizaram patisirana e placebo. Uma melhora significativa foi expressa pela diferença de variações da MMQ do grupo placebo e patisirana. No grupo patisirana a pontuação variou -0,6 (EPM: 0,2) a partir do valor médio da linha de base. No grupo placebo a variação foi de +0,5 (EPM: 0,3). A diferença de variações entre os dois grupos foi de -1,1 (IC de 95%: -1,8 a -0,5; p = 0,001).

Lin et al., 2020³¹ avaliaram os efeitos do patisirana sobre a qualidade de vida por meio da variação média e desvio padrão, em relação à pontuação na linha de base pela escala Norfolk-Qol-DN. O desfecho foi analisado em subgrupos de pacientes sem tratamentos anteriores e dos que utilizaram previamente medicamentos da classe dos estabilizadores de

TTR (tafamidis ou diflunisal), ambos em comparação com grupos placebos. No subgrupo de pacientes sem utilização prévia de estabilizadores de TTR, o grupo intervenção obteve redução média de 6,5 pontos (DP: 24,3) na escala em relação à média da linha de base 67,5 (IC de 95%: 5 a 119), enquanto o grupo placebo apresentou aumento médio de 19,7 (DP: 23,7) em relação à linha de base média 50 (IC de 95%: 14 a 111). Em relação ao subgrupo de pacientes que utilizaram tafamidis anteriormente, o grupo intervenção demonstrou redução média de 0,9 (DP: 17,6) em relação à linha de base média 62,0 (IC de 95%: 10 a 113), enquanto o grupo placebo apresentou aumento médio de 17,9 (DP: 20,2) em relação à linha de base 54 (IC de 95%: 17 a 91).

Obici et al., 2020³² apresentaram os resultados para cada um dos cinco domínios do Norfolk QOL-DN e o escore total que foi previamente publicado pelo estudo APOLLO, com variação da MMQ na linha de base de -21,1 (IC de 95%: -27,2 a -15,0; $p < 1,10 \times 10^{-10}$) entre o grupo patisirana e placebo. Ademais, a mudança do escore Norfolk QOL-DN desde a linha de base até 18 meses em cada um dos cinco domínios favoreceu o grupo patisirana. Maiores diferenças entre os grupos patisirana e placebo foram observadas no domínio de funcionalidade física/neuropatia de fibras largas com mudança da MMQ de -10,2 (IC de 95%: -13,7 a -6,8) e atividades diárias, com mudança da MMQ de -4,7 (IC de 95%: -6,0 a -3,5).

Yamashita et al., 2020³³ avaliaram os participantes japoneses do estudo APOLLO em relação a escala Norfolk QOL-DN a partir da linha de base até o 18º mês. O grupo patisirana apresentou melhora na pontuação da escala Norfolk QOL-DN, com MMQ de 3,3 (EPM: 7,95) em comparação ao grupo placebo, com MMQ de 5,1 (EPM: 8,57). A diferença das variações de MMQ entre os grupos foi de -1,9 pontos.

Adams et al., 2021³⁴ avaliaram a qualidade de vida por meio da escala Norfolk QOL-DN. Após o acompanhamento de 12 meses na análise estendida foi observada a melhora da qualidade de vida no grupo que utilizou patisirana ao longo dos 18 meses do estudo APOLLO. Desde a linha de base houve redução média de 3,5 (IC de 95%: -8,1 a -0,3). Os pacientes do grupo placebo, provindos do estudo APOLLO, apresentaram melhora na qualidade de vida após iniciarem o tratamento com patisirana na análise de extensão de 12 meses, com redução média de 4,5 (IC de 95%: -9,6 a -0,7).

Gentile et al., 2021³⁵ avaliaram o efeito do patisirana sobre a qualidade de vida dos pacientes utilizando a escala Norfolk QOL-DN. Os pacientes apresentaram pontuação média de 64,2 na linha base e, ao final do estudo, 18 meses depois, obtiveram 57,4 pontos, uma redução de 6,8 na escala, sem informações de significância estatística. Em linhas gerais, 58,8% obtiveram aumento nas pontuações médias de Norfolk QOL-DN, 23,5% se mantiveram estáveis e 17,6% reduziram as pontuações na escala de qualidade de vida.

Gorevic et al., 2021³⁰ avaliaram o impacto da polineuropatia na qualidade de vida dos pacientes por meio da escala Norfolk QOL-DN, pela comparação indireta entre inotersena e patisirana, a partir dos estudos NEURO-TTR e APOLLO, respectivamente. Por uma análise de acompanhamento durante 15 meses, foi demonstrado favorecimento do patisirana em comparação com o inotersena pela análise de MAIC, expresso pela diferença de variações entre os participantes que utilizaram patisirana e os que utilizaram inotersena de -11,3 (IC de 95%: -19,8 a -2,9; $p: 0,009$). A

proporção de pacientes com melhora na qualidade de vida em relação à linha de base foi maior para o patisirana do que para inotersena, conforme mostrado pelo *odds ratio* de 18,1 ($p < 0,001$).

Quan et al., 2022³⁶ relataram as variações na escala Norfolk-QoL-DN para os subgrupos avaliados no estudo. No subgrupo Q1, a escala Norfolk QOL-DN indica que o grupo que recebeu patisirana obteve redução percentual de -17,9% (EPM: 9,3) em relação à linha de base, média de 39,7 (EPM:4,7), enquanto o grupo placebo apresentou aumento de +49,4% (EPM: 22,9) em relação à linha de base média de 36,4 (EPM: 3,9). No subgrupo Q2, o grupo intervenção obteve redução percentual de -4,6% (EPM: 9,1) em relação à linha de base, média de 54,8 (EPM:4,3), enquanto o grupo placebo apresentou aumento de +56,6% (EPM: 11,8) em relação à linha de base, média de 50,9 (EPM: 4,9). No subgrupo Q3, os grupos intervenção e placebo apresentaram aumento na pontuação pela escala Norfolk QOL-DN, entretanto a média dos pacientes que receberam patisirana aumentou 12,3% (EPM: 11,0) em relação à linha de base, média de 59,4 (EPM: 3,7), enquanto a média do grupo placebo aumentou 46,7% em relação à linha de base, média de 65,4 (EPM: 4,7). Assim como em Q3, o subgrupo Q4 também apresentou aumento na escala nos grupos intervenção e placebo, em que a pontuação média pacientes que receberam patisirana aumentou 6,1% (EPM: 4,5) em relação à linha de base, média de 81,8 (EPM: 3,0), enquanto a média do grupo placebo aumentou 42,4% em relação à linha de base, média de 72,9 (EPM: 5,2).

Decréscimo do nível NT-proBNP

O fragmento NT-ProBNP é um biomarcador utilizado na predição de eventos cardiovasculares. O NT-ProBNP é expresso pelos cardiomiócitos clivados, de modo que a dosagem em elevadas concentrações plasmáticas desta substância apresenta relação com a sobrecarga e lesões cardíacas³⁷.

Adams et al., 2018¹⁸ avaliaram as medidas de estrutura e função cardíaca com a utilização do NT-proBNP na população do estudo APOLLO. Na linha de base do grupo patisirana, a concentração plasmática do marcador foi de 726,9 pg/mL (coeficiente de variação 220,3%). No grupo placebo a concentração foi de 711,1 pg/mL (coeficiente de variação 190,8%). Após 18 meses, a relação média geométrica ajustada para linha de base foi de 0,89 no grupo patisirana e 1,97 no placebo (proporção 0,45; $P < 0,001$), apresentando um melhor desempenho do patisirana de 55% em relação ao grupo placebo.

Solomon et al., 2019²⁷ avaliaram uma subpopulação cardíaca a partir dos pacientes do estudo APOLLO. O grupo patisirana reduziu o nível de NT-proBNP em comparação ao placebo após 18 meses. Na linha de base a razão de mudança entre o patisirana/placebo foi de 0,63 (IC de 95%: 0,50 a 0,80), enquanto em 18 meses essa razão de mudança passou a ser 0,45 (IC de 95%: 0,34 a 0,59). No grupo patisirana 31,6% dos pacientes tiveram uma redução do nível de NT-proBNP no mês 18 em comparação com a linha de base. Além disso, 21,1% pacientes tiveram aumento no nível de NT-proBNP no mês 18 em relação a linha de base no grupo patisirana, enquanto esse aumento no grupo placebo foi de 58,3%.

Após o acompanhamento de 12 meses do estudo Global OLE foi verificado por **Adams et al., 2021**³⁴ variações da concentração plasmática de NT-proBNP, com pequenas alterações em relação à concentração aferida no final dos estudos APOLLO e OLE fase 2. No grupo APOLLO-placebo, houve variação de 837,39 pg/mL (EPM: 171,19) para 654,32 pg/mg

(EPM: 149,75). No grupo APOLLO-patisirana, houve variação de 396,84 (EPM: 47,77) para 405,44 (EPM: 51,41). No grupo OLE fase 2, houve variação de 113,35 (EPM: 33,92) para 120,47 (EPM: 39,58).

Índice de massa corporal modificado (IMCm)

O estado nutricional foi medido por meio do IMCm, definido como o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros multiplicado pelo nível de albumina em gramas por litro. O cálculo complementa a limitação do Índice de Massa Corporal (IMC), que reflete estado físico, mas desconsidera o equilíbrio hídrico e a albumina sérica. O IMCm é um método acurado na avaliação do estado nutricional em populações com ATTRh e está relacionado à sobrevida, má-absorção e duração de distúrbios gastrointestinais³⁸.

Adams et al., 2018¹⁸ avaliaram o estado nutricional dos pacientes por meio da variação da MMQ, em relação à linha de base média, no IMCm. Pacientes que receberam patisirana obtiveram redução média de 3,7 (DP: 9,6) em relação a linha de base de 969,7 (DP: 210,5), enquanto o grupo placebo apresentou redução média de 119,4 (DP: 14,5) em relação a linha de base de 989,9 (DP: 214,2). Comparando os grupos, é observada uma diferença de $115,7 \pm 16,9$ ($p < 0,001$) entre os grupos.

Planté-Bordeneuve et al., 2019²⁶ relataram que o estado nutricional dos pacientes em tratamento com patisirana apresentou melhora, em comparação com tafamidis, pela diferença na variação média da linha de base de +47,40 (IC de 95%: -7,70 a 102,50).

Gonzalez-Duarte et al., 2020²⁹ avaliaram o efeito do patisirana sobre o estado nutricional dos pacientes. Não foram relatados os valores na linha de base e as variações nos grupos intervenção e placebo. Comparando-se os grupos, é observada uma diferença de 115,7 (IC de 95%: -82,4 a 149,0; valor-p: $8,83 \times 10^{-11}$) do grupo patisirana em relação ao placebo.

Yamashita et al., 2020³³ avaliaram o estado nutricional do subgrupo de pacientes japoneses. O grupo patisirana apresentou melhora do estado nutricional desde a linha de base, com uma média dos MMQ de 26,5 (IC de 95%: -60,5 a 113,6) em comparação com uma média dos MMQ de -119,3 (IC de 95%: -209,8 a -28,9) no grupo placebo.

Adams et al., 2021³⁴ avaliaram o estado nutricional dos participantes que se manteve inalterado desde a linha de base dos estudos APOLLO e fase 2 OLE. Quando o estado nutricional na linha de base foi comparado entre o estudo APOLLO e o OLE Global, houve uma melhora no estado nutricional para o estudo OLE Global.

6.3.3. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos Adversos (EA)

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

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

Suhr et al., 2015²⁵ avaliaram a segurança do uso do patisirana por meio da ocorrência de EA durante o tratamento. No subgrupo de pacientes tratados com patisirana 0,3mg/kg a cada três semanas, os EA relatados foram astenia, leucocitose, neutrofilia, náusea, rubor, boca seca, febre e disfagia, todos com 8,3% de frequência. Nos dados gerais, que compreendem todos os subgrupos por esquemas posológicos, os EA mais comuns foram reações relacionadas à infusão (10,3%), dor nas costas (6,9%) e astenia (6,9%). Não foram relatadas mudanças nos parâmetros hematológicos e nas funções hepáticas e renais.

Adams et. al., 2018³⁴ avaliaram a segurança do patisirana e placebo no estudo APOLLO. Em cada grupo, 97% dos pacientes relataram EA, a maioria de gravidade leve e moderada. Os EA mais relatados foram diarreia (37% no grupo patisirana e 38% no grupo placebo), edema periférico (30% e 22%, respectivamente), queda (17% e 29%, respectivamente), náusea (15% e 21%, respectivamente) e reações relacionada à infusão (19% e 9%, respectivamente). A frequência de EA sérios (28% grupo patisirana e 36% no grupo placebo, respectivamente) e EA graves (36% e 40%, respectivamente) foi semelhante nos dois grupos. Os EAs que levaram a descontinuação do tratamento ocorreram mais no placebo (14%) do que no patisirana (5%). A morte ocorreu em sete pacientes (5%) no grupo patisirana e em seis pacientes (8%) no grupo placebo. As causas de morte foram principalmente de natureza cardiovascular, dentre elas parada cardíaca, morte cardíaca súbita e insuficiência cardíaca, e são consistentes com as esperadas em pacientes com ATTRh. A incidência de eventos adversos cardíacos (28% no grupo patisirana e 36% no grupo placebo), EA cardíacos graves (14% e 13%, respectivamente) e insuficiência cardíaca (9% e 10%, respectivamente) foram semelhantes nos dois grupos. A incidência de arritmias cardíacas foi menor com patisirana (19%) do que com placebo (29%).

Planté-Bordeneuve et al., 2019²⁶ avaliaram o perfil de segurança dos estudos APOLLO e Fx-005 de forma independente e encontraram frequência de EA e EA graves semelhantes entre os grupos de tratamento e placebo. No estudo APOLLO, nota-se no grupo placebo 14,3% das descontinuidades do tratamento devido a EA e, no grupo patisirana, de 4,7%. No estudo Fx-005, 4,8% dos participantes do grupo placebo descontinuaram o tratamento devido a EA e 6,2% no grupo tafamidis. Em nenhum dos estudos houve mortes consideradas relacionadas aos tratamentos. Não ocorreram alterações laboratoriais clinicamente relevantes no ECR do patisirana (a partir da contagem de plaquetas e indicadores de função hepática ou renal) e do tafamidis (indicadores da função da tireóide).

Solomon et al., 2019²⁷ avaliaram o perfil de segurança do patisirana detalhando os eventos cardíacos para a subpopulação cardíaca. A proporção de pacientes com EA cardíacos foi semelhante entre os grupos patisirana e placebo. No grupo patisirana 32,2% dos participantes tiveram EA cardíacos, em comparação com 36,1% dos participantes no grupo placebo. Da mesma forma, os EA graves no grupo patisirana ocorreram em 13,5% dos participantes e no grupo placebo em 13% dos participantes. Em contrapartida, o EA arritmia cardíaca ocorreu mais frequentemente no grupo placebo

(30,6%), se comparado ao grupo patisirana (18,9%). As cinco mortes (5,6%) que ocorreram no grupo patisirana foram consideradas de natureza cardiovascular, enquanto das quatro mortes (11,1%) que ocorreram no grupo placebo, apenas uma foi considerada de natureza cardiovascular. Das outras três mortes, uma apresentava origem desconhecida e as demais origem não cardiovascular.

Lin et al., 2020³¹ avaliaram o perfil de segurança do patisirana e dos estabilizadores de TTR, com resultados dos ensaios clínicos OLE fase 2 e APOLLO. A partir da análise geral do estudo OLE, dos 27 pacientes analisados, sete pacientes (26%) apresentaram pelo menos um EA grave, sendo que, dentre esses, dois pacientes (7,4%) apresentaram osteonecrose. Para análise do subgrupo dos sete pacientes em utilização de apenas patisirana, seis pacientes (85,7%) apresentaram EA, dois pacientes (28,6%) apresentaram EA sérios e dois pacientes (28,6%) EA graves, houve uma morte (14,3%) que de acordo com os investigadores foi devido ao infarto do miocárdio. O subgrupo dos 13 pacientes que utilizaram patisirana com tafamidis, todos tiveram a ocorrência de EA, sendo que quatro pacientes (30,8%) apresentaram EA graves e dois pacientes (15,4%) apresentaram EA sérios. Todos os sete pacientes que realizaram a associação concomitante do patisirana com diflunisal tiveram EA, teve uma morte (14,3%) que segundo os investigadores foi devido ao câncer gastrointestinal.

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

Coelho et. al., 2020²⁸ avaliaram a ocorrência de EA no estudo OLE. EAs foram relatados por 96% dos pacientes e maioria foram considerados leves e moderados. Os mais comuns foram rubor leve (26%), reação relacionada à infusão, diarreia, nasofaringite, náusea, vômito, infecção do trato urinário e ferimentos (22%). Os EA graves foram reportados por 26% dos pacientes, dos quais nenhum foi relacionado ao patisirana. Houve duas mortes (7%) durante o estudo. Não foram observadas mudanças significativas relacionadas ao patisirana nos parâmetros hematológicos e nas funções hepática, renal e tireoidiana.

Yamashita et al., 2020³³ avaliaram a ocorrência de EA na população japonesa. Foram reportadas as ocorrências de pelo menos um EA no grupo patisirana em seis dos sete pacientes (85,7%) e no grupo placebo em todos os nove pacientes (100%). O patisirana foi bem tolerado na subpopulação japonesa, com a maior parte dos EAs sendo considerados leves ou moderados. Foram relatados 28,6% e 44,4% de EA graves nos grupos patisirana e placebo, respectivamente. Não houve mortes nos grupos patisirana e placebo de pacientes japoneses. Os EAs de maior ocorrência no grupo patisirana foram pneumonia (28,6%), reação relacionada à infusão (14,3%), nasofaringite (14,3%) e queimadura térmica (14,3%). No grupo placebo foram quedas (44,4%), reação relacionada à infusão (33,3%), nasofaringite (22,2%), contusão (22,2%), queimadura térmica (22,2%), desidratação (22,2%), tontura (22,2%) e sonolência (22,2%).

Adams et al., 2021³⁴ avaliaram a ocorrência de EA no OLE Global. Foram reportados EA em 204 (97%) dos 211 pacientes, a maioria de gravidade leve a moderada. Os EA graves foram reportados por 61 pacientes (29%). Os EA sérios foram reportados por 82 pacientes (39%), sendo que dois pacientes (1%) foram relacionados diretamente com o tratamento, um paciente apresentou desconforto abdominal e o outro teve dois eventos associados ao extravasamento do medicamento. Os EA comuns, com maior relevância, tiveram-se que 41 pacientes (19%) reportaram diarreia, 36 pacientes (17%) edema periférico e 34 pacientes (16%) infecção do trato urinário. O EA relacionada a reação à infusão ocorreu em 25 pacientes (12%). Nenhum evento adverso cardíaco possui relação com o medicamento de estudo e nenhuma das 23 mortes (11%) se encontram relacionadas ao tratamento.

Gentile et al., 2021³⁵ avaliaram o perfil de segurança de 17 pacientes (13 em uso exclusivo do patisirana e quatro pacientes em uso concomitante de tafamidis) e obteve-se a correlação entre os três casos de eventos adversos relatados ao uso de pré-medicação, nos quais obteve-se melhora após terapia medicamentosa apropriada. Três pacientes interromperam temporariamente a terapia por hospitalizações em decorrência de anemia grave, febre e diarreia, respectivamente, com retorno à terapia após a alta. Considerou-se improvável que as três mortes relatadas (duas mortes súbitas, com provável origem cardíaca, e uma morte por complicações após grave desidratação) tivessem relação com a infusão de patisirana.

6.4. Certeza geral da evidência

O demandante apresentou a classificação da certeza da evidência que foi realizada por meio da metodologia GRADE, sendo conduzida para cada desfecho conforme apresentado na Figura 10. A metodologia GRADE foi empregada novamente (Tabela 3) e para o ECR APOLLO a certeza de evidência foi considerada alta para todos os desfechos avaliados (críticos e importantes), esse resultado apresentou concordância entre a análise do parecerista e do demandante. Entretanto, para os estudos observacionais avaliados no desfecho qualidade de vida (Gentile et al., 2021³⁵) e nos eventos adversos (Suhr et al., 2015²⁵ e Gentile et al., 2021³⁵) a certeza da evidência foi rebaixada para moderada e baixa, respectivamente. Para qualidade de vida, o domínio evidência indireta foi considerado grave, uma vez que o estudo em questão não avaliou separadamente os pacientes com amiloidose ATTRh de acordo com o estágio da doença. Da mesma forma, para o desfecho de eventos adversos além do rebaixamento do domínio evidência indireta, a certeza da evidência para o domínio risco de viés também foi considerada grave.

Figura 10. Classificação da certeza da evidência apresentada pelo demandante

Avaliação da certeza da evidência							Certeza	Importância
Nº dos estudos	Definição do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Mudança na modified Neuropathy Impairment Score+7								
2	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Qualidade de vida (Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy)								
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 (Composite Autonomic Symptom Score)								
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

Fonte: Dossiê do demandante

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

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

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

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

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

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

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

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

Índice de massa corporal modificado (IMCm)



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

Eventos adversos (EA)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Os eventos adversos (EA) ocorreram em 97% dos participantes no grupo patisirana e no grupo placebo. A intensidade dos EA foi em sua maioria leves e moderados. Os EA mais comuns foram diarreia, edema periférico, náusea e reações relacionadas à infusão. Os EA graves (36% no grupo patisirana e 40% no grupo placebo) e a incidência de EA cardíacos (28% no grupo patisirana e 36% no grupo placebo) foram semelhantes em ambos os grupos.	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	--------------	------------

2	estudo observacion al	grav e ^b	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	Os estudos apresentados relataram a tolerabilidade do uso do patisirana. Demonstrando baixa frequência de eventos adversos graves.	⊕⊕○ ○ Baixa	IMPORTANTE
---	-----------------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------------	--------	--	-----------------------	------------

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

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

VERSÃO PRELIMINAR

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

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

	Processo de randomização	Desvio da intervenções pretendidas	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Reporte seletivo de resultados	Global
<i>modified Neuropathy Impairment Score+7</i>	+	+	+	+	+	+
Qualidade de vida (<i>Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy</i>)	+	+	+	+	+	+
Força motora (<i>NIS-weakness</i>)	+	+	+	+	+	+
Incapacidade (<i>Rasch-built Overall Disability Scale</i>)	+	+	+	+	+	+
Teste de caminhada de 10 metros	+	+	+	+	+	+
Índice de massa corporal	+	+	+	+	+	+
Sistemas autonômicos (<i>Composite Autonomic Symptom Score</i>)	+	+	+	+	+	+
Mudança no PND (<i>Polineuropathy Disability Score</i>)	+	+	+	+	+	+
Função cardíaca mensurada por NT-proBNP	+	+	+	+	+	+
Segurança	+	+	+	+	+	+

Fonte: Dossiê do demandante

A nova avaliação da qualidade metodológica utilizando apenas os desfechos críticos selecionados de acordo com o PCDT da Polineuropatia Amiloidótica Familiar¹³ também foi realizada utilizando a ferramenta Risco de Viés em ensaios clínicos randomizados (em inglês, *Risk of Bias in randomized clinical trials - RoB 2.0*). Os cinco desfechos avaliados para o estudo de **Adams et al. (2018)**¹⁸ também apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios da ferramenta RoB 2.0 (Figura 12).

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

Estudo	Desfechos	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Adams et al., 2018	Mudança no escore mNIS+7	+	+	+	+	+	+	+
Adams et al., 2018	Qualidade de vida (Norfolk QoL-DN)	+	+	+	+	+	+	!
Adams et al., 2018	Função cardíaca mensurada pelo nível NT-proBNP	+	+	+	+	+	+	-
Adams et al., 2018	Índice de massa corporal	+	+	+	+	+	+	
Adams et al., 2018	Eventos adversos	+	+	+	+	+	+	

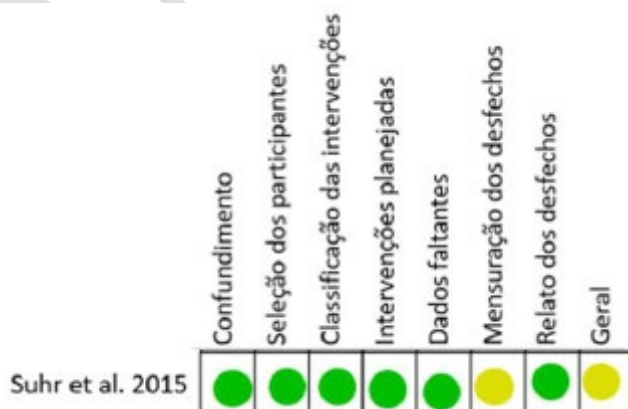
+	Baixo risco de viés
!	Algumas preocupações
-	Alto risco de viés
D1	Processo de randomização
D2	Desvios das intervenções pretendidas
D3	Dados faltantes
D4	Mensuração de desfecho
D5	Reporte seletivo dos resultados

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

Fonte: Elaboração própria

Após refazer os critérios de busca, foi selecionado um estudo observacional (Gentile et al., 2021³⁵), e o seu risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta Risco de Viés em Estudos Não Randomizados - de Intervenções (em inglês, Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions - ROBINS-I). Além disso, também foi avaliado por meio dessa ferramenta o mesmo ensaio clínico de fase 2 não randomizado avaliado pelo demandante (Suhr et al., 2015²⁵). Assim, a avaliação do risco de viés pelo demandante para o estudo de Suhr et al., 2015²⁵ está apresentada na Figura 13.

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



Fonte: Dossiê do demandante

A nova avaliação do risco de viés por meio da ferramenta ROBINS-I considerou cada desfecho avaliado de forma individual. Para o desfecho qualidade de vida, o estudo de Gentile et al., 2021³⁵ recebeu a classificação de moderado risco de viés para os domínios viés na classificação das intervenções e viés na mensuração dos desfechos (Figura 14).

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

		Domínios de risco de viés para o desfecho qualidade de vida (Norfolk QoL-DN)							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Estudos	Gentile et al., 2021								
	Domínios:		D1: Viés de confundimento D2: Viés na seleção dos participantes do estudo D3: Viés na classificação das intervenções D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas D5: Viés devido a dados faltantes D6: Viés na mensuração dos desfechos D7: Viés na seleção dos resultados reportados						

Fonte: Elaboração própria

Para o desfecho de eventos adversos (Figura 15) foi possível avaliar o estudo de Suhr et al., 2015²⁵ e Gentile et al., 2021³⁵ que apresentaram a classificação do risco de viés moderado e grave, respectivamente. O estudo de Suhr et al., 2015²⁵ apresentou risco de viés na mensuração dos desfechos, uma vez que se trata de um estudo aberto, não houve cegamento dos participantes e dos avaliadores. Por sua vez, o estudo de Gentile et al., 2021³⁵ apresentou risco de viés grave na mensuração dos desfechos, por não relatarem a frequência e nem a forma de julgamento dos eventos adversos.

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

		Domínios de risco de viés para o desfecho eventos adversos							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Estudos	Suhr et al., 2015								
	Gentile et al., 2021								
Domínios:		D1: Viés de confundimento D2: Viés na seleção dos participantes do estudo D3: Viés na classificação das intervenções D4: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas D5: Viés devido a dados faltantes D6: Viés na mensuração dos desfechos D7: Viés na seleção dos resultados reportados							Julgamento Grave Moderado Baixo

Fonte: Elaboração própria

6.5. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O medicamento patisirana demonstrou a capacidade de retardar a progressão neuropática da ATTRh e promover a melhoria do aspecto neuropático da doença, observada pela redução da pontuação na escala mNIS+7 após o uso de patisirana por 18 meses. No geral, a maioria das publicações não apresentaram resultados estratificados para pacientes nos diferentes estágios da ATTRh. Tal segmentação seria importante para avaliar a eficácia e efetividade do medicamento para os diversos estágios da ATTRh, uma vez que cada um deles representa um prognóstico diferente para a doença. Além disso, uma das propostas de incorporação do patisirana apresentadas pelo demandante contempla apenas pacientes com ATTRh no estágio 2. Apenas a publicação original do estudo APOLLO, Adams et al., 2018¹⁸, apresentou análise de subgrupo contemplando as variações nas escalas mNIS+7 e Norfolk-Qol-DN por estágios e foram observadas melhorias com o uso de patisirana, tanto para pessoas do estágio 1 quanto para pessoas do estágio 2.

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

No geral, o patisirana é bem tolerado. A maioria dos eventos adversos registrados no estudo APOLLO são de gravidade leve a moderada e os eventos que levaram à descontinuação do tratamento aconteceram mais no grupo placebo que no grupo patisirana. O número de óbitos ao longo do acompanhamento dos participantes foi similar entre os grupos. As mortes (n=7) relatadas durante o uso de patisirana no estudo APOLLO estavam relacionadas a complicações cardíacas associadas à ATTRh. No estudo observacional realizado por Gentile et al., 2021³⁵, foram relatados três óbitos, mas constatou-se que não estavam associados ao uso de patisirana.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O demandante apresentou um modelo de estados transicionais de Markov para análise de custo-utilidade (ACU), com o objetivo de avaliar os custos e benefícios do medicamento patisirana, em comparação com melhores cuidados de suporte (em inglês, *best supportive care* – BSC), no tratamento de pacientes com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que não responderam adequadamente ao tratamento com tafamidis. A análise foi desenvolvida sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 25 anos. Conforme recomendação do Ministério da Saúde, foram aplicadas taxas de desconto de 5% para os custos e desfechos clínicos³⁹.

O Quadro 8 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde³⁹.

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

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Patisirana X melhores cuidados de suporte (BSC)	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com ATTRh com polineuropatia em estágio 2 ou que não responderam adequadamente ao tratamento com tafamidis	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ)	Adequado.
Horizonte temporal	<i>Life-time</i> considerando horizonte de 25 anos	Parcialmente adequado. O horizonte temporal proposto se baseou na idade de início dos pacientes no modelo e na expectativa de vida da população brasileira.

		Entretanto, pacientes com ATTRh apresentam expectativa de vida reduzida.
Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ganhos e Anos de Vida Ajustados por Qualidade (AVAQ)	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Foram consideradas as probabilidades de ocorrência de desfechos com base no ECR pivotal. As características demográficas dos pacientes incluídos na análise, bem como a distribuição dos pacientes nos estados de saúde foram obtidos dos pacientes acompanhados pelo CEPARM.	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, acompanhamento e monitoramento dos pacientes em diferentes estados de saúde, melhores cuidados de suporte e manejo de eventos adversos	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Modelo de estados transicionais de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	O modelo de custo-utilidade proposto baseou-se em treze estados de saúde caracterizados pela combinação do	Parcialmente adequado. Na ausência de desfechos objetivos que definam melhor o caráter

	escore PND e do biomarcador NT-proBNP.	multissistêmico da doença, os estados de saúde se baseiam em desfechos substitutos, como o nível do biomarcador NT-proBNP para definição da cardiopatia.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	<p>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).</p> <p>A robustez do modelo foi avaliada por meio de uma análise probabilística com 1.000 iterações de Monte Carlo.</p>	Adequado

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

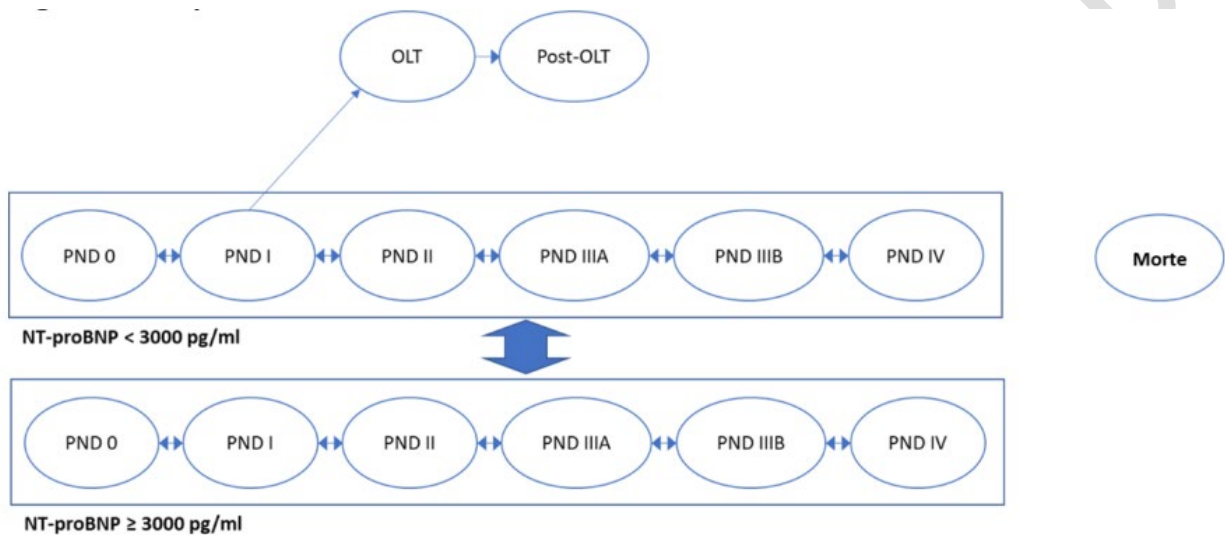
7.1.1. Descrição do modelo

O modelo de custo-utilidade proposto baseou-se em 13 estados de saúde, com ciclos semestrais gerados pela combinação do escore PND e do biomarcador NT-proBNP. O PND é utilizado na prática clínica para mensurar os sintomas de polineuropatia¹¹. Já o NT-proBNP foi considerado como um biomarcador para a cardiomiopatia, por apresentar uma correlação com a espessura anormal da parede do septo interventricular e tensão do septo basal⁴⁰. Além dos diferentes estados PND e NT-proBNP, foi considerado o estado morte que pode receber pacientes a partir de qualquer outro estado de saúde. A Figura 16 apresenta os estados de saúde propostos e as possibilidades de transição entre eles (representadas pelas setas azuis). Os estados de saúde desta ACU são os seguintes:

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

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

Figura 16. Esquema do modelo de Markov



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

Fonte: Dossiê do demandante

7.1.2. Parâmetros clínicos e de efetividade

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

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

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

Características Demográficas	Input do modelo	Valor inferior	Valor superior
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 ≥ 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.

Fonte: Dossiê do demandante

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

A probabilidade de evoluir para morte a partir dos estados de saúde foi baseada na Tábua de Mortalidade do IBGE ajustada ao risco de morte para pacientes com ATTRh (HR=2,52 para os pacientes com NT-proBNP < 3000 pg/mL). Para pacientes com NT-proBNP ≥3000 pg/mL, o risco de morte foi calculado como 1/0,508 em relação ao estado NT-proBNP <3000 pg/mL de acordo com o estudo THAOS⁴⁰.

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

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

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

Parâmetros da regressão	Valor	Erro Padrão	Pr > t	Fonte
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

Fonte: dossiê do demandante

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

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

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

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

Os valores máximos de utilidade aplicados ao braço patisirana, e mínimos, aplicados ao braço BSC, em cada estado de saúde estão representados no Quadro 11 a seguir.

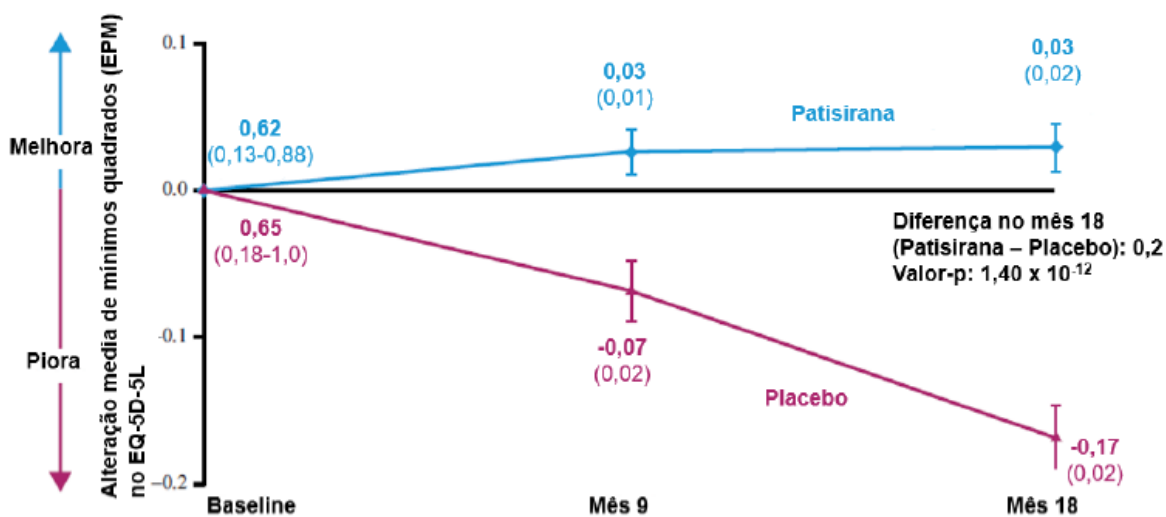
Figura 19. Valores de utilidade aplicados ao modelo (Tabela 24 do dossiê do demandante).

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

Fonte: Dossiê do demandante

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

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



Fonte: Dossiê do demandante

7.1.3. Custos

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

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

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

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

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

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

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

Custos por estados de saúde	PND I	PND II	PND IIIa	PND IIIb	PND 4
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 ≥ 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%		

Fonte: Dossiê do demandante

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

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

Evento adverso	Custos unitários de eventos adversos (R\$)	Fonte
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)

Fonte: Dossiê do demandante

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

7.1.4. Resultados

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

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

Tecnologia	AVG	AVAQ	Custo (R\$)	
			Modelo de compra local de patisirana	Modelo de importação direta de patisirana
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

Fonte: Dossiê do demandante

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

7.1.5. Resultados da análise de sensibilidade univariada

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

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

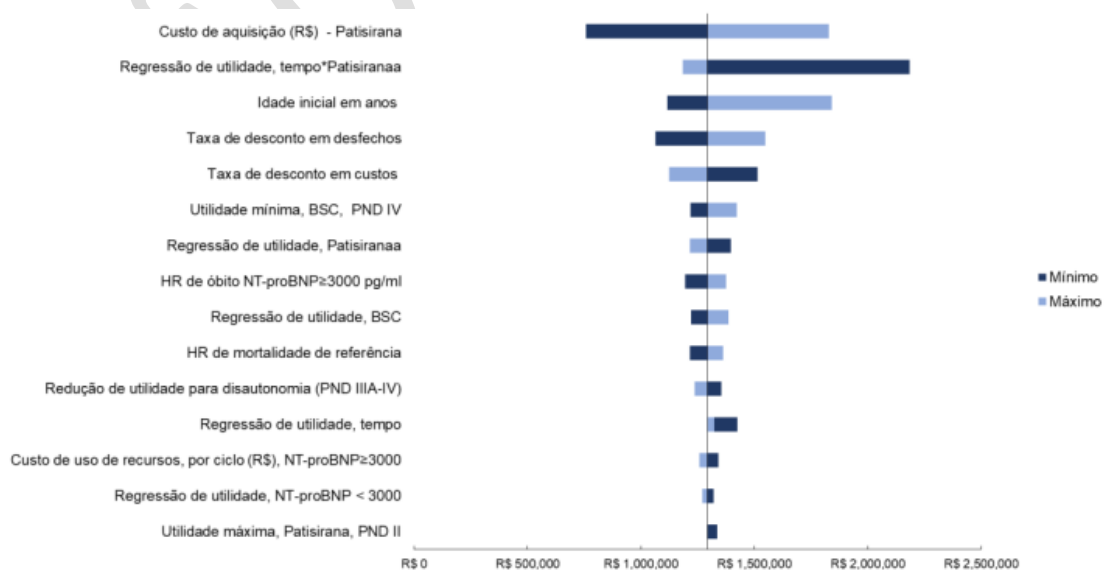
Patisiran, maximum utility	OWSA			
	Base case	SE	Lower value	Upper value
PND 0	1,000	0,200	0,608	1,392
PND I	1,000	0,200	0,608	1,392
PND II	1,000	0,200	0,608	1,392
PND IIIA	1,000	0,200	0,608	1,392
PND IIIB	0,920	0,184	0,559	1,280
PND IV	0,611	0,122	0,372	0,851

BSC, minimum utility	OWSA			
	Base case	SE	Lower value	Upper value
PND 0	0,268	0,054	0,163	0,373
PND I	0,122	0,024	0,074	0,170
PND II	-0,024	0,005	-0,033	-0,014
PND IIIA	-0,092	0,018	-0,127	-0,056
PND IIIB	-0,286	0,057	-0,397	-0,174
PND IV	-0,594	0,119	-0,827	-0,361

Fonte: Análise de custo-utilidade do demandante

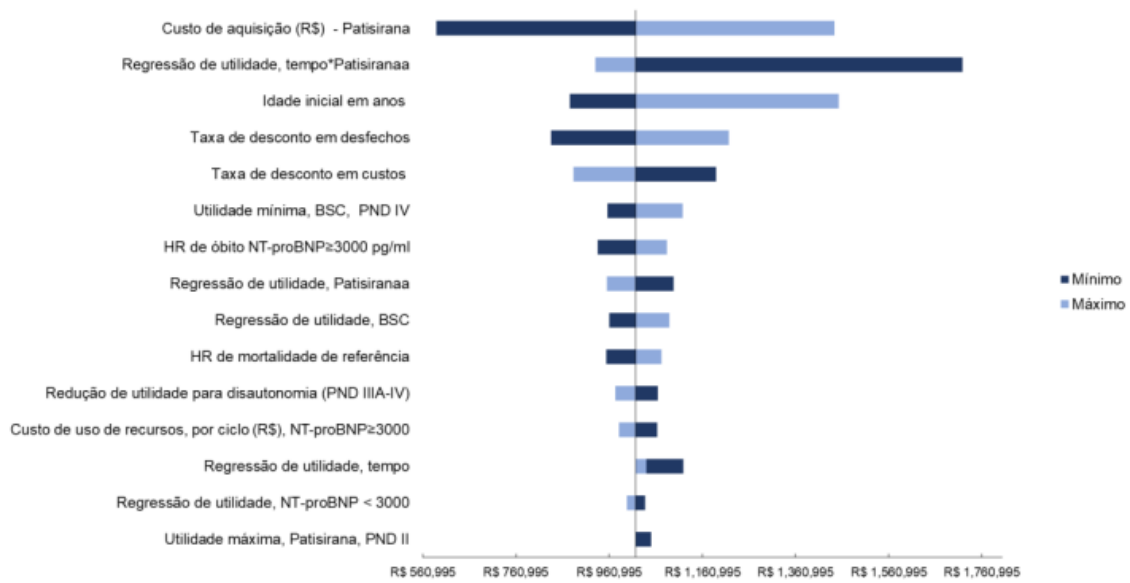
Estes resultados demonstraram que, tanto para o modelo de compra no mercado nacional quanto para o modelo de importação direta, o parâmetro com maior influência na RCUI é o custo de aquisição do medicamento patisirana, seguido pelo parâmetro de regressão de tempo x tratamento com patisirana para utilidade.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

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



Fonte: Dossiê do demandante

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



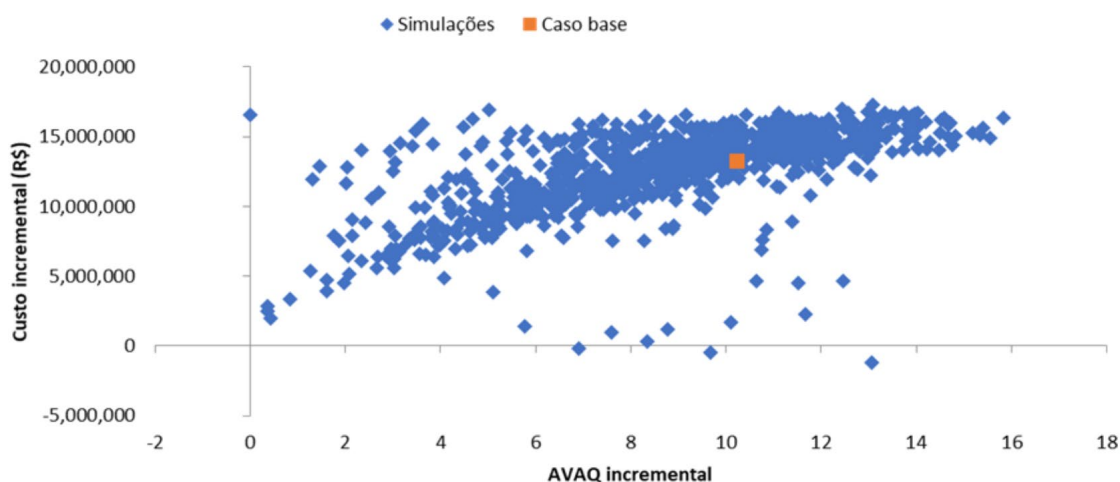
Fonte: Dossiê do demandante

7.1.6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística

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

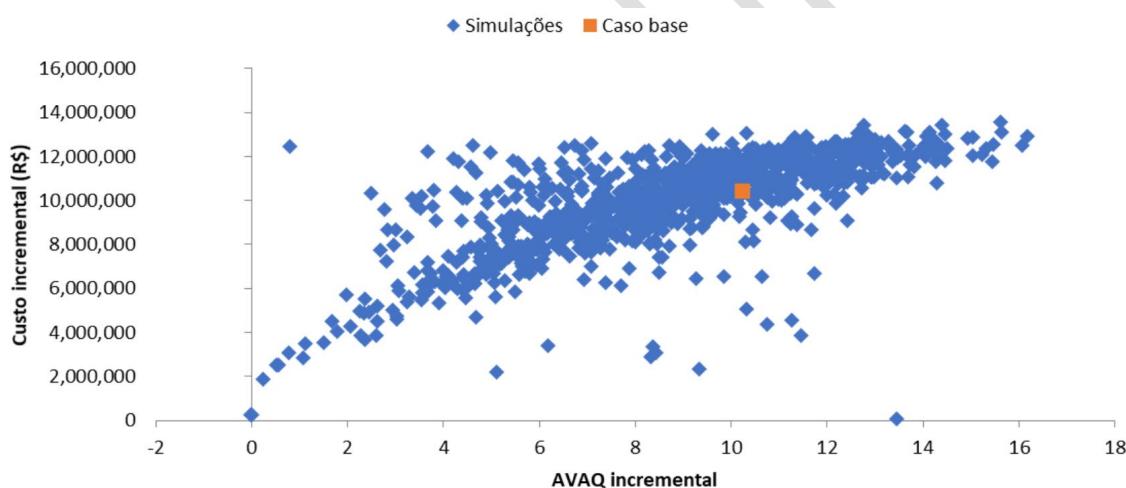
O gráfico de dispersão demonstra as variações dos custos e AVAQ incrementais nas 1.000 iterações (Figura 27 e Figura 28). Em ambos os modelos de compra o patisirana apresenta custos e efetividade incrementais em comparação com BSC, sendo que o IC de 95% foi de R\$ 970.769 a R\$ 3.500.383 por AVAQ para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

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



Fonte: Dossiê do demandante

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



Fonte: Dossiê do demandante

7.1.7. Considerações sobre a análise de custo-efetividade

A ATTRh é uma doença grave, crônica e multissistêmica, tornando complexa a elaboração de modelos econômicos que contemplem todas as manifestações clínicas e estados de saúde possíveis. No modelo econômico proposto pelo demandante foram combinados desfechos intermediários subjetivos para composição de estados de saúde. Estes estados refletem em certo grau as condições clínicas dos pacientes com ATTRh, apesar de suas limitações. Dessa forma, o modelo proposto para análise de custo-utilidade foi considerado adequado frente aos dados disponíveis de eficácia e da história natural da doença.

Por ser uma doença crônica e debilitante, a expectativa de vida das pessoas diagnosticadas com amiloidose é expressivamente afetada. No modelo apresentado, o horizonte temporal da ACU foi definido em 25 anos, considerando a expectativa de vida da população brasileira. Entretanto, a análise das consequências clínicas e econômicas do tratamento da amiloidose em um horizonte temporal tão extenso pode inserir vieses nos resultados, já que os dados que alimentaram o modelo em termos de probabilidades de progressão e utilidade nos estados de saúde se baseiam em um estudo limitado a 18 meses de acompanhamento. Ao mesmo tempo, estudos que descreveram a história natural da doença estimaram a sobrevida mediana após o diagnóstico em 56,8 meses⁴¹. No modelo apresentado, estima-se que, a partir da idade de entrada no modelo (52,9 anos), **os pacientes apresentariam cerca de 10 anos de vida ganhos, mesmo recebendo apenas cuidados de suporte, o que pode não refletir a realidade dos pacientes com amiloidose ATTRh**⁴¹.

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

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

Apesar destas limitações e, dada a ausência de dados diretos para aplicação ao modelo, considerou-se que a ACU apresentada está adequada à perspectiva do SUS e à proposta de solicitação de incorporação, observados os resultados de custo-efetividade para anos de vida ganhos. Em ambos os cenários de preço de aquisição, os resultados demonstraram que a RCUI supera o limiar de custo-efetividade proposto pelo MS para tratamentos em doenças raras⁴² (até três vezes o limiar de R\$ 40.000). Assim, a menor RCUI apresentada (modelo de aquisição por importação direta) supera em cerca de 8,5 vezes o limiar de custo-efetividade proposto. Estes resultados são confirmados pelas análises de sensibilidade univariada e probabilística. Além disso, sugere-se que neste caso seja observada a RCEI e não a RCUI, uma vez que existem incertezas sobre a forma de obtenção dos valores de utilidade, sem acurácia necessária para a tomada de decisão.

7.2. Impacto orçamentário

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

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

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

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

7.2.1. Estimativa da população elegível

A partir dos dados de prevalência da amiloidose ATTRh na população luso-brasileira e não-luso-brasileira reportada na literatura⁸ (2,4/100.000 hab) e da população brasileira estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estimou-se o número de pacientes adultos com ATTRh no primeiro ano ($n=3.995$). A partir destes, aplicou-se a taxa de 25% referente à proporção de pacientes com PND IIIa e IIIb para cálculo da população anual com amiloidose ATTRh no estágio 2, que seria de 999 pacientes no primeiro ano. Entretanto, o demandante assumiu que, dada a dificuldade no diagnóstico das doenças raras do Brasil, apenas 13,91% (ou seja, 139 dos 999) dos pacientes com a doença seriam devidamente diagnosticados e elegíveis ao tratamento. Esta taxa foi calculada a partir da proporção do número de pacientes em acompanhamento nos centros de referência em doenças raras no Brasil pelo número de pacientes prevalentes ($550 \div 3.995 \times 100$).

Para cálculo do número de pacientes com ATTRh com polineuropatia que apresentaram resposta inadequada ao tafamidis, considerou-se a estimativa epidemiológica descrita anteriormente, porém com uma porcentagem de 52,78% referente aos pacientes no estágio 1 (PND I e II)¹. Sobre estes pacientes, aplicou-se um percentual de 29,5% referente àqueles que falhariam ao tratamento com tafamidis⁴³.

Para confirmar a estimativa de pacientes elegíveis no estágio 1, aplicou-se a estratégia de demanda aferida a partir do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA), onde identificou-se o número de pacientes que utilizaram o tafamidis entre os anos de 2019 e 2021 (Código SIGTAP 06.04.54.006-0) (119 pacientes em 2019 a 368 pacientes em 2021). A partir de uma projeção de crescimento populacional com base nos dados do IBGE, estimou-se o número de pacientes que seriam elegíveis ao uso do tafamidis nos anos posteriores, que variou de 371 pacientes no primeiro ano (2022) até 382 pacientes no quinto ano (2027). Com base na literatura, estimou-se que 29,50% dos indivíduos em estágio 1 em uso do tafamidis não alcançariam resposta adequada e, por isso, dos 373 pacientes que estariam em tratamento

com tafamidis no ano 1, estimou-se que 110 apresentariam resposta inadequada e seriam elegíveis ao tratamento com patisirana. A Figura 29 a seguir apresenta a comparação entre o número de pacientes não responsivos ao tratamento com tafamidis calculados pelas duas estratégias descritas. Uma vez que a estimativa de pacientes com resposta inadequada ao tafamidis utilizando a abordagem de demanda aferida foi maior do que a abordagem epidemiológica, ela foi adotada como caso base.

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

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

Fonte: Dossiê do demandante

Além disso, estudos observacionais demonstraram que, dentre os pacientes que apresentam resposta inadequada ao tafamidis, grande parte ainda apresenta polineuropatia em estágio 1 e, por isso, podem ser avaliados para elegibilidade ao transplante hepático⁴⁴. Entretanto, segundo especialistas em ATTRh no Brasil, a maioria dos pacientes não será de fato elegível ao transplante, devido a complicações cardíacas e/ou renais. Portanto, considerou-se de forma conservadora que apenas 20% dos pacientes iriam de fato receber transplante. Assim, dos 110 pacientes que apresentaram resposta inadequada ao tafamidis, 14 seriam elegíveis a transplante hepático.

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

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

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

Fonte: Dossiê do demandante

7.2.2. Custos

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

Além dos custos descritos na ACU, considerou-se os custos do transplante hepático, incluindo acompanhamento e imunossupressão. O uso de recursos para o procedimento e acompanhamento foi baseado em opinião de especialistas. Para imunossupressão, foram considerados os tratamentos reportados no Monitoramento do transplante hepático no Brasil: 2000 a 2015⁴⁵. Os custos de procedimentos foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) e os custos de medicamentos foram extraídos do BPS, consultado em julho de 2022. Os custos estão descritos na Figura 31.

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

Descrição	Custo
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

Fonte: Dossiê do demandante

7.2.3. Market Share

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

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

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

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

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

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

	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

Fonte: Dossiê do demandante

7.2.4. Resultados

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

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

Impacto orçamentário (R\$)	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5	Acumulado
Cenário sem patisirana	14.755.041	17.049.923	23.885.173	27.743.911	29.270.030	112.704.078
Cenário com patisirana – compra local	78.033.645	110.368.304	144.880.881	176.243.979	206.284.888	715.811.697
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

Fonte: Dossiê do demandante

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

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Em agosto de 2019, o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (em inglês, *National Institute for Health and Care Excellence - NICE*) publicou recomendação de uso do patisirana como opção para o tratamento da ATTRh com polineuropatia no estágio 1 e 2. A recomendação cita as evidências de ensaios clínicos mostrando que o patisirana melhora a qualidade de vida dos pacientes e que evidências sugerem benefícios a longo prazo, interrompendo a progressão da amiloidose e potencialmente revertendo-a. A agência relata incertezas na modelagem econômica em relação aos valores de utilidade e da modelagem, além de destacar os valores de custo efetividade acima do que normalmente é aceito para tecnologias altamente especializadas. Levando em consideração as evidências de benefícios à saúde e potencial para reverter a condição, além da raridade e severidade da condição, o NICE recomendou o uso do patisirana como opção para o tratamento da ATTRh com polineuropatia estágio 1 e 2⁴⁶.

Em julho de 2019, a agência canadense Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde (em inglês, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*) recomendou o reembolso do patisirana para o tratamento de pacientes adultos com ATTRh estágios 1 e 2. A recomendação foi condicionada a critérios para reembolso relacionados ao diagnóstico genético confirmatório de ATTRh, caracterização dos pacientes como sintomáticos, estágios 1 ou 2, sem sintomas de cardiomiopatia grave e que não submetidos a transplante de fígado. Além disso, recomenda que o patisirana não deve ser utilizado em combinação com outros medicamentos com a tecnologia de RNAi ou estabilizadores e que seja feito acompanhamento dos pacientes para avaliação da resposta nove meses após o início do tratamento e subsequentemente a cada seis meses. Esta recomendação positiva também foi condicionada à redução de preço, uma vez que o valor apresentado pelo fabricante foi superior a US\$4,8 milhões por AVAQ⁴⁷.

O Consórcio Escocês de Medicamentos (em inglês, *Scottish Medicines Consortium - SMC*) apresentou em junho de 2019 recomendação positiva para uso do patisirana no tratamento de pacientes adultos com ATTRh estágios 1 e 2. A avaliação foi feita com a classificação de medicamento ultra órfão e considerou satisfatórias as evidências apresentadas quanto a melhora substancial na qualidade de vida⁴⁸.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O eplontersena é um oligonucleotídeo *antisense* inibidor de transtirretina, do gene *TTR* e da deposição de proteína amiloide, que está em fase 3 de pesquisa clínica para o potencial tratamento das amiloidoses relacionadas à transtirretina, incluindo a polineuropatia amiloidótica familiar⁴⁹. O estudo NCT04136184 é um ensaio clínico randomizado

que está comparando a eficácia e segurança do eplintersena comparado ao inotersena. A previsão de conclusão desse estudo é para o início de 2024⁵⁰. Até a última atualização desta seção, o medicamento ainda não estava registrado em nenhuma das agências pesquisadas⁵¹⁻⁵³.

O vutrisirana é uma nanopartícula lipídica carreadora de um siRNA, desenvolvida para o potencial tratamento subcutâneo e trimestral das amiloidoses hereditárias e de tipo selvagem mediada por transtirretina⁴⁹. Os estudos clínicos de fase 3 conduzidos com esse medicamento estão ativos e têm previsão de conclusão para a partir de 2025⁵⁰.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

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

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

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

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

O participante inicia seu relato informando não ter qualquer tipo de vínculo com a indústria, que reside em Pernambuco, mas que no momento de sua fala está em Salvador, Bahia. A seguir, diz que é diagnosticado com amiloidose e que já vem sofrendo com os sintomas da doença, como dificuldade de caminhar, há cerca de quatro, cinco anos. Segue sua apresentação mostrando a foto do pé de um rapaz conhecido que, devido à falta de sensibilidade nos dois pés causada pela amiloidose, sofreu queimaduras ao caminhar na praia. A respeito disso, disse que hoje não anda mais descalço, principalmente na rua, estando sempre de pantufas ou tênis. Apresenta também uma foto de seu irmão, falecido em março deste ano, que mostra sua condição clínica em novembro de 2021. Naquele momento, seu irmão se movimentava apenas com cadeira de rodas e não mais conseguia manusear objetos pequenos, o que foi muito traumático para ele, que sempre foi muito ativo.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedi-se também que o paciente falasse se, em algum momento, foi sugerido o uso do inotersena – outro medicamento para essa mesma fase da doença. O paciente respondeu que não, pois na época a neurologista que lhe acompanha teria dito que o inotersena tem alguns efeitos adversos que ela não percebia no patisirana. Ele considera que o efeito foi melhor, ainda que não tenha recebido indicação para uso do inotersena. Segundo o paciente, o inotersena seria mais indicado para pessoas que apresentem problemas cardíacos, o que não é o seu caso, já que sua amiloidose

seria totalmente neurológica. Ele afirma, porém, que possui depósito de proteína no coração, mas em quantidade muito pequena, de acordo com os resultados do exame de cintilografia.

Por fim, o representante foi perguntado sobre o processo de diagnóstico: se foi com base em um teste, onde esse teste foi realizado, se houve atraso para sua realização. Acerca disso, ele lembra que começou a sentir dormência nas pernas entre os anos de 2016 e 2017. Conversando com o irmão, soube que ele havia recebido o diagnóstico de polineuropatia dos membros periféricos e falou sobre o exame que fez. O representante, então, se submeteu a uma eletroneuromiografia de acordo com as orientações de um neurologista. Esse teste trouxe o mesmo resultado que seu irmão obteve. Ele conta que permaneceu buscando maiores informações e, nesse caminho, recebeu vários diagnósticos equivocados, ou seja, não relacionados à amiloidose. Sua condição de saúde só foi de fato diagnosticada em 2019, quando, inclusive, o paciente ouviu falar na doença pela primeira vez. Isso se deu porque, por acaso, sua sogra foi internada com Acidente Vascular Cerebral (AVC) e durante esse período de internação, sua esposa conheceu uma neurologista. Ao ouvir a mulher falar sobre o caso do representante, a profissional sugeriu a possibilidade de atendê-lo no seu consultório. Chegando ao atendimento, a médica observou sua dificuldade de caminhar e disse que havia fortes indícios de que se trataria de um caso de neuropatia amiloidótica. Ela encaminhou o seu caso a uma especialista em Pernambuco e, apesar da demora devido à pandemia, realizou o exame genético, além de outros exames como eletroneuromiografia, cintilografia, exames de sangue, entre outros. O exame foi feito em casa por uma profissional de enfermagem e em um mês recebeu o resultado do teste genético positivo.

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

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 114ª Reunião Ordinária, realizada no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, encaminhar o tema para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. Considerou-se o custo anual do tratamento com patisirana, as incertezas quanto as utilidades aplicadas no modelo econômico e a razão de custo-utilidade incremental estimada.

13. REFERÊNCIAS

1. 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 Neuro-Psiquiatr.* março de 2022;80(3):262–9.
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S ichi, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.* 1o de outubro de 2016;23(4):209–13.
3. Ando Y. Novel methods for detecting amyloidogenic proteins in transthyretin related amyloidosis. *Front Biosci.* 2008;Volume(13):5548.
4. Palácios SA, Bittencourt PL, L E, Canqado R, Farias AQ, Massarollo PCB, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy type 1 in Brazil is associated with the transthyretin Val30Met variant. *Amyloid.* janeiro de 1999;6(4):289–91.
5. Adams D. Hereditary and acquired amyloid neuropathies. *Journal of Neurology.* 1o de agosto de 2001;248(8):647–57.
6. Wisniewski B, McLeod DSA, Adams R, Harvey Y, Brown I, McGuire L, et al. The epidemiology of amyloidosis in Queensland, Australia. *Br J Haematol.* setembro de 2019;186(6):829–36.
7. Orphanet Report Series – Rare Disease Collection. Prevalence of rare diseases: bibliographic data. Orphanet; 2022.
8. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Current Opinion in Neurology.* fevereiro de 2016;29(Supplement 1):S3–13.
9. Bittencourt PL, Couto CA, Clemente C, Farias AQ, Palacios SA, Mies S, et al. Phenotypic expression of familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Eur J Neurol.* abril de 2005;12(4):289–93.
10. Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. *Amyloid and amyloidosis.* 1980;88–98.
11. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology.* 25 de agosto de 2015;85(8):675–82.
12. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy: Norfolk QOL-DN. *J Peripher Nerv Syst.* junho de 2014;19(2):104–14.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias C. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. PORTARIA CONJUNTA No 22, 2 OUTUBRO 2018; 2018.
14. Napoli C, Lemieux C, Jorgensen R. Introduction of a Chimeric Chalcone Synthase Gene into Petunia Results in Reversible Co-Suppression of Homologous Genes in trans. *Plant Cell.* 1o de abril de 1990;2:79–89.
15. Romano N, Macino G. Quelling: transient inactivation of gene expression in *Neurospora crassa* by transformation with homologous sequences. *Mol Microbiol.* novembro de 1992;6(22):3343–53.
16. Guo S, Kempfues KJ. par-1, a gene required for establishing polarity in *C. elegans* embryos, encodes a putative Ser/Thr kinase that is asymmetrically distributed. *Cell.* maio de 1995;81(4):611–20.
17. Alnylam Pharmaceuticals Press Release | Oct 13, 2022 | [Internet]. Investor Relations | Alnylam Pharmaceuticals, Inc. [citado 13 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://investors.alnylam.com/press-release?id=>

18. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 5 de julho de 2018;379(1):11–21.
19. Setten RL, Rossi JJ, Han S ping. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. junho de 2019;18(6):421–46.
20. Schlegel MK, Foster DJ, Kel’in AV, Zlatev I, Bisbe A, Jayaraman M, et al. Chirality Dependent Potency Enhancement and Structural Impact of Glycol Nucleic Acid Modification on siRNA. *J Am Chem Soc*. 28 de junho de 2017;139(25):8537–46.
21. Janas MM, Schlegel MK, Harbison CE, Yilmaz VO, Jiang Y, Parmar R, et al. Selection of GalNAc-conjugated siRNAs with limited off-target-driven rat hepatotoxicity. *Nat Commun*. dezembro de 2018;9(1):723.
22. Sano M, Sierant M, Miyagishi M, Nakanishi M, Takagi Y, Sutou S. Effect of asymmetric terminal structures of short RNA duplexes on the RNA interference activity and strand selection. *Nucleic Acids Research*. 1o de outubro de 2008;36(18):5812–21.
23. Zhang X, Goel V, Robbie GJ. Pharmacokinetics of Patisiran, the First Approved RNA Interference Therapy in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *The Journal of Clinical Pharma*. maio de 2020;60(5):573–85.
24. Alnylam Pharmaceuticals. Bula Onpattro (Patisirana). 2020.
25. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015;10(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0326-6>
26. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, et al. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2019;20(4):473–81. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1554648>
27. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis: Analysis of the APOLLO Study. *Circulation*. 2019;139(4):431–43.
28. Coelho T, Adams D, Conceição I, Waddington-Cruz M, Schmidt HH, Buades J, et al. A phase II, open-label, extension study of long-term patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):1–10.
29. González-Duarte A, Berk JL, Quan D, Mauermann ML, Schmidt HH, Polydefkis M, et al. Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *J Neurol* [Internet]. 2020;267(3):703–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09602-8>
30. Gorevic P, Franklin J, Chen J, Sajeev G, Wang JCH, Lin H. Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2021;22(1):121–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1811850>
31. Lin H, Merkel M, Hale C, Marantz JL. Experience of patisiran with transthyretin stabilizers in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. 2020;10:289–300.

32. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HHJ, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2020;27(3):153–62. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1730790>
33. Yamashita T, Ueda M, Koike H, Sekijima Y, Yoshinaga T, Kodaira M, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: Sub-analysis in Japanese patients from the APOLLO study. *Neurol Clin Neurosci*. 2020;8(5):251–60.
34. Adams D, Polydefkis M, González-duarte A, Wixner J, Kristen A V, Schmidt HH, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy : 12-month results of an open-label extension study. 2021;20(January):49–59.
35. Gentile L, Russo M, Luigetti M, Bisogni G, Paolantonio A Di, Romano A, et al. brain sciences Patisiran in hATTR Amyloidosis : Six-Month Latency Period before Efficacy. 2021;
36. Quan D, Obici L, Berk JL, Ando Y, Aldinc E, White MT, et al. Impact of baseline polyneuropathy severity on patisiran treatment outcomes in the APOLLO trial. *Amyloid* [Internet]. 2022;0(0):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2118043>
- 37 Rudolf H, Mügge A, Trampisch HJ, Scharnagl H, März W, Kara K. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *IJC Heart & Vasculature*. agosto de 2020;29:100553.
- 38 Russo M, Vita GL, Stancanelli C, Mazzeo A, Vita G, Messina S. Parenteral nutrition improves nutritional status, autonomic symptoms and quality of life in transthyretin amyloid polyneuropathy. *Neuromuscular Disorders*. junho de 2016;26(6):374–7.
- 39 Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014;134.
- 40 Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, Mundayat R, Suhr OB, Damy T, et al. Impact of genotype and phenotype on cardiac biomarkers in patients with transthyretin amyloidosis – Report from the Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *PLOS ONE*. 6 de abril de 2017;12(4):e0173086.
- 41 Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 3 de abril de 2015;22(2):123–31.
- 42 Conitec aprova proposta de uso de limiares de custo-efetividade (LCE) nas decisões em saúde [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. [citado 24 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/conitec-aprova-proposta-de-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-lce-nas-decisoes-em-saude>
- 43 Monteiro C, Mesgazardeh JS, Anselmo J, Fernandes J, Novais M, Rodrigues C, et al. Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. *JCI Insight*. 20 de junho de 2019;4(12):e126526.
- 44 Ungerer MN, Hund E, Purrucker JC, Huber L, Kimmich C, aus dem Siepen F, et al. Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*. 3 de abril de 2021;28(2):91–9.
- 45 Nascimento GF, Gargano LP, Dias CZ, Zuppo I de F, Teodoro JA, Acúrcio F de A. CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES. 2000;29.
- 46 Overview | Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 13 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10>

- 47 patisiran | CADTH [Internet]. [citado 13 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/patisiran>
- 48 patisiran (Onpattro) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 13 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/patisiran-onpattro-fullsubmission-smc2157/>
- 49 Clarivate [Internet]. [citado 18 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://access.cortellis.com/login?app=cortellis>
- 50 Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 18 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
- 51 Commissioner O of the. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. FDA. FDA; 2022 [citado 18 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/home>
- 52 Página inicial [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. [citado 18 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/pagina-inicial>
- 53 EMA. Medicines [Internet]. European Medicines Agency. [citado 18 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines ANEXOS>

Anexo 1 – Estratégia de busca do demandante

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

VERSÃO PRELIMINAR

Anexo 2 – Atualização da estratégia de busca

Base	Estratégia	Resultados	Data
PubMed	("patisiran"[Supplementary Concept] OR "patisiran"[TIAB] OR "Onpattro"[TIAB] OR ("ALN"[TIAB] AND "TTR02"[TIAB]))	211	26/09/2022
Embase	('patisiran':ti,ab,kw OR 'onpattro':ti,ab,kw OR 'aln-ttr02':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	378	26/09/2022
Cochran e	'patisiran':ti,ab,kw OR 'onpattro':ti,ab,kw OR 'ALN AND TTR02':ti,ab,kw	1	26/09/2022
LILACS	((patisiran)) OR ((onpattro)) OR ((aln AND ttr02)) AND (db:("LILACS"))	3	26/09/2022
Total		593	26/09/2022

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

