



# RELATÓRIO DA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação  
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

## PATISIRANA

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

## **2023 Ministério da Saúde.**

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

### **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar - CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: [gov.br/conitec/pt-br](http://gov.br/conitec/pt-br)

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

### **Elaboração do relatório**

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

### **Layout e diagramação**

Clarice Macedo Falcão

Patrícia Mandetta Gandara

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

# 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

## O que é amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh)?

As amiloidoses são doenças caracterizadas pelo depósito de fibras de proteínas insolúveis em diversos tecidos e órgãos, podendo levar a manifestações clínicas progressivas. A amiloidose relacionada à transtirretina (ATTR) gera o acúmulo dessa proteína no organismo. Como a transtirretina (TTR) é uma proteína produzida principalmente no fígado e que circula pelo líquor (líquido que leva nutrientes ao tecido nervoso), a ATTR hereditária (ATTRh), também conhecida como Polineuropatia Amiloide Familiar (PAF) ou doença de Corino de Andrade, é uma doença que causa prejuízos ao funcionamento e à estrutura do sistema nervoso.

A amiloidose é uma doença rara. Estima-se que haja cerca de 30 casos para cada 100.000 habitantes na Europa. Vale destacar que a ATTR se apresenta com maior frequência em países como Portugal e Suíça e, devido à herança portuguesa, essa doença também acaba se mostrando mais frequente no Brasil.

O diagnóstico dessa condição clínica é feito com base na avaliação dos sinais e sintomas clínicos, biópsia e testes genéticos. Há duas formas de avaliar os estágios da doença: o estadiamento de Coutinho, que estabelece três estágios da doença, de acordo com a capacidade de caminhar do paciente; e o escore de pontuação de deficiência de polineuropatia (em inglês, Polyneuropathy Disability Score - PND), que avalia de I a IV o estágio em que se encontra a ATTRh.

## Como os pacientes com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) são tratados no SUS?

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da PAF estabelece as medidas de tratamento medicamentoso e não medicamentoso para a condição. O tratamento não medicamentoso envolve o transplante de fígado, visto que ele é o principal local de produção da proteína TTR. Com a sua realização, espera-se diminuir o seu acúmulo no organismo. Cabe dizer que o PCDT indica que o transplante seja realizado no estágio 1 da doença, ou seja, antes do aparecimento de lesões que não poderão ser revertidas com este procedimento.

O único tratamento medicamentoso previsto pelo PCDT é o tafamidis meglumina para pacientes adultos com ATTRh sintomática em estágio 1 e que não tenham sido submetidos ao

---

transplante de fígado. Não há medicamentos recomendados para pacientes em estágios mais avançados da ATTRh ou com resposta inadequada ao tafamidis meglumina. Após 12 meses de tratamento, os pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis meglumina e aqueles com progressão dos sintomas devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante de fígado.

## Medicamento analisado: patisirana

O patisirana liga-se a uma sequência genética específica presente na proteína TTR mutante e do tipo selvagem, conseguindo inibir a sua produção e, consequentemente, o seu depósito em órgãos e tecidos.

Estudos verificaram que o medicamento se mostra eficaz na redução da progressão da doença, tanto a partir dos dados da escala mNIS+7 (avalia os danos causados ao sistema nervoso em nível motor, sensorial e do controle das funções automáticas ou involuntárias) quanto da escala Norfolk-QoL-DN (principal ferramenta para medir a relação entre qualidade de vida do paciente e os sintomas da neuropatia diabética). Além disso, o patisirana também mostrou bons resultados na redução do NT-proBNP, uma medida ligada ao estresse cardíaco, e seu uso também foi relacionado à melhoria do estado nutricional dos pacientes.

Quanto aos efeitos adversos, a maioria deles foi classificada como leve ou moderada. A ocorrência de mortes nos estudos foi semelhante entre aqueles que fizeram uso do patisirana e de placebo (substância sem ação sobre a doença) e a maioria delas estava relacionada a eventos cardíacos e não foram associadas ao patisirana.

As análises econômicas realizadas demonstraram que o uso do patisirana leva a um aumento de gastos de R\$ 1.017.540 por ano de vida com qualidade – quando se considera a compra por importação direta com o fabricante – e de R\$ 1.293.260 para compra no mercado nacional. Sendo assim, mesmo por meio de importação direta, os custos superaram em quase dez vezes o limiar de custo-efetividade proposto pela Conitec.

Por fim, estimou-se que a incorporação do patisirana pode gerar um aumento de gastos que varia de R\$ 63,3 milhões a R\$ 177,0 milhões por ano, totalizando R\$ 603,1 milhões em cinco anos. Considerando os valores para a compra por importação direta, o impacto em cinco anos fica na casa dos R\$ 474,7 milhões.

---

## 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 que é diagnosticado com amiloidose e que já vem sofrendo com os sintomas da doença, como dificuldade de caminhar, há cerca de quatro ou 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. Por conta 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 com 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. 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 em pé sozinho, o que não lhe era possível antes, quando estava frequentemente cambaleando ou precisando se apoiar. Sendo assim, informa 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. 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.

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 diz respeito à quantidade de aplicações do patisirana já realizadas e o paciente respondeu 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 apresentam 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 este havia feito um exame e recebido o diagnóstico de polineuropatia dos membros periféricos. 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.

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.

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.

O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para consulta pública.

O vídeo da 114<sup>a</sup> Reunião pode ser acessado [aqui](#).

## Recomendação inicial

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS do patisirana para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. Este tema foi discutido durante a 114<sup>a</sup> Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 9 e 10 de novembro de 2022. Na ocasião, o Plenário levou em consideração o custo anual do tratamento e as incertezas relacionadas às medidas de benefício do uso do medicamento aplicadas na avaliação econômica.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 97, durante 20 dias, no período de 21/12/2022 a 09/01/2023, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

---

## Resultado da consulta pública

Foram recebidas 398 contribuições: 61 de caráter técnico-científico e 337 sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

As contribuições técnico-científicas abordaram principalmente a eficácia do patisirana e o fato de não haver alternativas terapêuticas incorporadas ao SUS quando há falha ao tafamidis e para os casos de estágio 2 da doença. As referências que deram suporte a essas contribuições já faziam parte do relatório submetido à consulta pública.

Além disso, o demandante enviou uma nova proposta comercial, oferecendo um desconto adicional de 7,1% frente aos 34,7% inicialmente ofertados. Com isso, o desconto final proposto é de 41,8% por frasco. Além da nova proposta comercial, a empresa apresentou uma proposta de Acordo de Risco Compartilhado. No acordo, a empresa se compromete a reembolsar custos com o tratamento nos últimos doze meses nos casos de pacientes cuja condição evoluir em gravidade, conforme classificação no estágio Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP).

Quanto às contribuições de experiência ou opinião, 322 (99,7%) participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, discordando, portanto, da recomendação preliminar da Conitec; e um (0,3%) participante foi desfavorável à incorporação. Os principais temas abordados nas contribuições de experiência ou opinião referiram-se a argumentos favoráveis à incorporação do patisirana no SUS, sobretudo no que diz respeito à sua comparação em termos de eficácia com outras alternativas terapêuticas, como o inotersena, o tafamidis meglumina e o transplante hepático.

---

## Comparação entre as demandas de patisirana e inotersena para ATTRh

Concomitantemente à demanda do inotersena nonadecassódica, a Secretaria-Executiva da Conitec recebeu, em 15/09/2022, a demanda do medicamento patisirana para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. Foi realizada a análise comparativa da eficácia dos medicamentos. Os resultados demonstram que o patisirana é superior ao inotersena para os principais desfechos: avaliação da polineuropatia, qualidade de vida, estado nutricional e escore Polyneuropathy Disability Score (PND), que avalia o estágio em que se encontra a polineuropatia.

---

---

Ambos os medicamentos apresentam bons resultados de segurança e necessidade de suplementação contínua de vitamina A. Apesar das diferenças entre as metodologias de avaliação econômica realizadas pelos demandantes, a comparação dos resultados favoreceu o patisirana. Na análise de impacto orçamentário, no cenário de importação direta, o inotersen apresentou valor acumulado em cinco anos de R\$ 321.897.058 e o patisirana de R\$ 287.428.722.

## **Recomendação final da Conitec**

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 116<sup>a</sup> Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14/03/2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis. Considerou-se ainda o alto custo do uso do patisirana em relação ao efeito obtido, assim como o impacto orçamentário estimado da sua possível incorporação.

## **Audiência pública**

Foi realizada audiência pública no dia 14 de junho de 2023, em formato virtual, transmitida ao vivo à população geral pelo canal da Conitec no Youtube. A audiência teve como finalidade ouvir os principais envolvidos na proposta de incorporação do patisirana para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis; e ampliar o conjunto de evidências científicas ligadas ao tema, além das que já haviam sido apresentadas no relatório técnico final para tomada de decisão. De todo modo, durante a audiência pública, não foi apresentada nova proposta comercial ou evidências científicas que pudessem ser incorporadas à avaliação inicial.

A empresa fabricante do medicamento, Alnylam Pharmaceuticals, reforçou as informações relacionadas à sua eficácia e segurança, bem como as propostas de desconto final e compartilhamento de risco por ela apresentadas. O representante manifestou sua posição sobre a recomendação final da Conitec, a fim de que a decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde passasse a ser favorável à incorporação do medicamento.

---

## Recomendação final da Conitec após audiência pública

Em nova deliberação, o Comitê de Medicamentos levou em conta o conjunto de evidências clínicas e econômicas apresentadas em todo o processo de avaliação da tecnologia, mas também das contribuições provenientes da Audiência Pública nº 1/2023. Nesse sentido, ele reconheceu os benefícios clínicos da tecnologia avaliada para a população considerada no processo de avaliação.

No entanto, foram obtidos novos resultados na avaliação econômica, que revelaram um aumento dos custos na casa de R\$ 724.658 por ano de vida com qualidade e de R\$ 5.948.814 por anos de vida ganhos em um dos cenários analisados. Além disso, a nova análise de impacto orçamentário apontou, em uma das estimativas, um ônus de R\$ 338.251.971,78 acumulado em cinco anos. Ao apreciar tais aspectos, assim como as incertezas acerca do acordo de compartilhamento de risco proposto, o Comitê entendeu que persistiram preocupações significativas quanto à sustentabilidade financeira dessa incorporação ao SUS, mesmo diante da nova proposta de preço apresentada pelo demandante.

Sendo assim, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 122<sup>a</sup> Reunião Ordinária, realizada no dia 13 de setembro de 2023, recomendaram, por maioria simples, a não incorporação da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh), com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada ao tafamidis. Como exposto acima, o posicionamento baseou-se na estimativa de manutenção do alto custo do tratamento e do seu impacto orçamentário para os cofres públicos, apesar da nova proposta comercial para a aquisição do patisirana, e na ausência de contribuições recebidas durante a audiência pública que viessem a alterar a recomendação anterior.

## Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, da patisirana sódica para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh), com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).