

## NOTA TÉCNICA Nº 141/2023- NAT-JUS/SP

### 1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Federal de Presidente Prudente
- 1.3. Processo nº 5002031-11.2022.4.03.6112
- 1.4. Data da Solicitação: 18/01/2023
- 1.5. Data da Resposta: 27/01/2023

### 2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 06/07/1991 - 31 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) - CID10 E85.1.

### 3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

### 4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento - **Patisirana (Onpattro) - 300 microgramas (0,3mg) por Kg de peso corporal, administrados por infusão intravenosa, 1 vez a cada 3 semanas. Como o peso atual do paciente é de 80Kg, a dose recomendada é de 24mg equivalente a 12mL (3 frascos) da solução de 2mg/mL a cada 3 semanas.**
- 4.2. Princípio Ativo: patisirana sódica
- 4.3. Registro na ANVISA: 1936100010011
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: De acordo com o PCDT de Polineuropatia Amiloidótica Familiar:
- tratamento não medicamentoso: transplante de fígado
  - tratamento medicamentoso: tafamidis meglumina
- [https://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/cidadao/aceso-rapido/medicamentos/relacao-estadual-de-medicamentos-do-componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica/consulta-por-protocolo-clinico-e-diretriz-terapeutica/273\\_polineuropatiaamfam\\_v6.pdf](https://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/cidadao/aceso-rapido/medicamentos/relacao-estadual-de-medicamentos-do-componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica/consulta-por-protocolo-clinico-e-diretriz-terapeutica/273_polineuropatiaamfam_v6.pdf)
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Custo da tecnologia:
- 4.7.1. Denominação genérica: Patisirana Sódica
- 4.7.2. Laboratório: SPECIALTY PHARMA GOIAS LTDA
- 4.7.3. Marca comercial: Onpattro
- 4.7.3. Apresentação: 2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 5 ML
- 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 76.930,98
- 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 81.518,68

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência janeiro/2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

4.9. Recomendações 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.

## **5. Discussão e Conclusão**

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos. As amiloidoses têm como mecanismo fisiopatológico comum a proteotoxicidade de moléculas precursoras aberrantes, devido à mutação, ou outro mecanismo, que se desagregam em formas intermediárias, e finalmente se depositam como fibrilas de amiloide no interstício tecidual. Este depósito causa disfunção de diversos órgãos. Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR). A TTR é uma proteína predominantemente sintetizada no fígado (98%) e que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol. Quando a TTR sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, seja por mutação, no caso das formas hereditárias, ou outro mecanismo, na forma senil, há deposição tecidual sob a forma de agregados de filamentos amiloides, são as amiloidoses ligadas à TTR. As mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante.

As diferentes mutações geram diferentes idades de início e diferentes apresentações clínicas, permitindo para a maioria das mutações já descritas uma boa correlação genótipo-fenótipo. As amiloidoses por TTR manifestam-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR). A presença de um desses quadros, ou da combinação dos mesmos, em presença de disautonomia, em especial em indivíduos com história familiar autossômica dominante, levanta a suspeita clínica de uma amiloidose por TTR. Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide. Nos nervos periféricos, a lesão é do tipo perda de axônios, principalmente aqueles não mielinizados ou com pouca mielina, portanto de pequeno calibre, explicando o quadro clínico que progride desde uma polineuropatia de fibras finas, acometendo a percepção térmica precocemente e a percepção da dor, além de disautonomia, até uma

polineuropatia sensitivo e motora completa com fraqueza, atrofia e perda da capacidade deambulatória numa evolução para óbito em média de 10 anos.

O tratamento da PAF-TTR é complexo e requer medidas específicas para o controle da progressão da amiloidogênese sistêmica, além de terapia direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose. Podemos dividir em 02 seguimentos, o medicamentoso (Tafamidis, Inotersana, Diflunisal e o Patisiran) e não medicamentoso (transplante hepático).

O uso de tafamidis meglumina é recomendado pela CONITEC para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR. Apresenta um satisfatório perfil de segurança, além de ser eficaz na estabilização da TTR e redução da progressão da doença. Para esta população, o uso de tafamidis meglumina também é associado a uma melhora ou manutenção do status nutricional.

O Tafamidis age estabilizando a TTR anormal (mutada), portanto, evitando que se formem os depósitos de fibras amilóides e diminuindo assim a progressão da doença, sendo o único disponível pelo SUS desde 2019.

Outro fármaco, porém mais novo, é a patirisana. Patisiran é uma formulação de RNA de interferência pequena (siRNA) específica para TTR em nanopartículas lipídicas, que demonstrou reduzir substancialmente a produção de formas variantes e de tipo selvagem de TTR em pacientes com ATTR hereditária e em indivíduos saudáveis (Adams, 2018; Suhr, 2015). O benefício foi demonstrado em ensaios clínicos em pacientes com PAF devido a ATTR (Adams, 2018) e para pacientes com cardiomiopatia amilóide devido a ATTR em comparação a placebo. Não foi realizada comparação direta da medicação com o tafamidis, disponível no SUS. No entanto, análise indireta comparando tafamidis e patirisana (Planté-Bordeneuve, 2019), sugeriu que o patisiran teve um efeito de tratamento maior em relação ao tafamidis para todos os desfechos, com melhorias significativas na alteração média em NIS-LL (-5,49)- desfecho relacionado à neuropatia- e QoL-DN (-13,10) – desfecho relacionado à qualidade de vida- desde a linha de base até o 18º mês. Tendências semelhantes foram observadas em todas as análises de sensibilidade.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora dos sintomas associados à neuropatia e melhora da qualidade de vida

5.3. Parecer

( X ) Favorável

( ) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

A medicação é estudada para o a condição apresentada pelo paciente. Há descrição em relatórios de progressão da doença a despeito do uso da medicação padronizada pelo SUS.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( x ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( ) NÃO

#### 5.5. Referências bibliográficas:

- 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.* 2018;379(1):11

- Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Outubro/2018. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_PAF\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_PAF_2018.pdf) [consultado em 09/03/2022]

- Gorevic P, Franklin J, Chen J, Sajeev G, Wang JCH, Lin H. Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Jan;22(1):121-129

- Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther.* 2020 Dec; 9(2): 317–333

- Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, Agarwal S, Betts M, Fahrbach K, Chitnis M, Polydefkis M. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Mar;20(4):473-481

- Samjoo IA, Salvo EM, Tran D, Amass L, Stewart M, Cameron C. The impact of clinical heterogeneity on conducting network meta-analyses in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2020 May;36(5):799-808

- Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:109

- CONITEC. Relatório de recomendação – 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. [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221220\\_patisirana\\_attrh\\_polineuropatia\\_cp\\_97.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221220_patisirana_attrh_polineuropatia_cp_97.pdf/view)

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**