

NOTA TÉCNICA Nº 5166/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5018545-07.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 16/08/2024
- 1.4. Data da Resposta: 23/08/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 24/04/1978 - 46 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Polineuropatia amiloidótica familiar – PAI – CID10 E85.1

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

1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece a autora e com que resultados?

Os medicamentos para o tratamento da doença têm introdução recente. No contexto do SUS, o medicamento oferecido é o tafamidis meglumina, que é indicado nas fases iniciais da doença.

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

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

2. O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação?

Não, conforme descrito acima, o medicamento não faz parte do PCDT da doença. A CONITEC avaliou a incorporação da patisirana em 2023, com a seguinte deliberação final: “Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 122ª Reunião Ordinária, realizada no dia 13/09/2023, deliberaram, por maioria simples, 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 ao tafamidis. Considerou-se a manutenção da elevada razão de custo-utilidade incremental e do impacto orçamentário estimado, apesar da nova proposta comercial para o patisirana, e a ausência de contribuições oriundas da Audiência Pública que pudessem alterar a recomendação anterior. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 843/2023”

3. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Não há medicamento equivalente no SUS, pois a terapêutica proposta é voltada para outras fases da doença.

4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Descrito acima.

5. A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

Necessita de ambiente com profissionais de saúde, pois sua administração é endovenosa e deve ser assistida.

6. O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?

Em bula, orienta-se que seja armazenado em refrigerador 2 a 8°C. Na ausência deste, pode ser conservado em temperatura ambiente por até 15 dias.

7. O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais?

Não, ele é aprovado pela ANVISA desde 2020 e pela agência americana desde 2018.

8. Há prova científica da efetividade do medicamento para o caso em análise? Quais os efeitos benéficos já comprovados?

Conforme análise da CONITEC (Brasil, 2023): “Os estudos selecionados demonstram a eficácia do patisirana na redução da progressão neuropática da doença, evidenciada pela diminuição da pontuação na escala mNIS+7 após uso do medicamento por 18 meses. Foram relatadas melhorias na qualidade de vida dos pacientes em uso de patisirana, mensuradas pela redução da pontuação na escala Norfolk-QoL-DN. Ressalta-se que a maioria dos estudos não estratifica os pacientes de acordo com os estágios da ATTRh. Apenas a publicação do estudo APOLLO realizou análise por subgrupos e apresentou dados de eficácia clínica nos desfechos mNIS+7 e Norfolk-QoL-DN para indivíduos dos estágios 1 e 2. O patisirana também demonstrou ser eficaz na redução de NT-proBNP, um marcador relacionado ao estresse cardíaco. Foram demonstradas melhorias no estado nutricional dos pacientes em uso de patisirana por meio do aumento do índice de massa corporal (IMC) modificado. Foi observada uma boa tolerabilidade ao patisirana pelos pacientes que a utilizaram. A maioria dos eventos adversos foram classificados como leves ou moderados. Os estudos indicaram que a ocorrência de mortes é semelhante entre os grupos patisirana e placebo. A maioria dos óbitos estava relacionada a eventos cardíacos e não foram associadas ao uso de patisirana.”

9. Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

PATISIRAMA 2MG/ML

4.2. Princípio Ativo: Patisirana

4.3. Registro na ANVISA: Sim 1936100010011

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: tafamidis meglumina

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não

4.7. Recomendações da CONITEC: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a 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, publicada no Diário Oficial da União nº 200, seção 1, página 94, em 20 de outubro de 2023.

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 122ª Reunião Ordinária, realizada no dia 13/09/2023, deliberaram, por maioria simples, 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 ao tafamidis. Considerou-se a manutenção da elevada razão de custo-utilidade incremental e do impacto orçamentário estimado, apesar da nova proposta comercial para o patisirana, e a ausência de contribuições oriundas da Audiência Pública que pudessem alterar a recomendação anterior. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 843/2023.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

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.

Em novembro de 2022 a CONITEC avaliou a incorporação da patisirana para tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. 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. 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. Assim, considerando-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, a recomendação preliminar foi desfavorável, encaminhando-se à consulta pública.

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.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora da funcionalidade e da qualidade de vida

5.3. Parecer:

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O paciente foi previamente tratado com transplante hepático. A doença cursa com sintomas incapacitantes e com perda da qualidade de vida. Esta situação foi avaliada por estudos clínicos, com evidências de benefícios e segurança. Apesar dos benefícios, na avaliação da CONITEC em setembro de 2023, a incorporação de tal medicação teria impacto

na sustentabilidade do sistema, tendo sido seu parecer desfavorável à incorporação da medicação ao SUS para esta indicação.

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

() SIM, com potencial risco de vida

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

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Patisirana no tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada ao tafamidis. Relatório de recomendação, N 800. Brasília, 2023

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério

da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de

atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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

Equipe NAT-Jus/SP