

## **NOTA TÉCNICA Nº 999/2023 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5017752-39.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 21/03/2023
- 1.5. Data da Resposta: 29/03/2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 10/02/1981 – 42 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Amiloidose Hereditária relacionada à Transtirretina ou Polineuropatia Amiloidótica Familiar relacionada ao gene TTR - CID10 E85.1.

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

#### **(3) Aos especialistas do NAT-JUS/SP:**

#### **3.1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor? Há quanto tempo o medicamento passou a fazer parte da terapêutica da doença em questão e com que resultados?**

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. Para pacientes em estágio I e II, os estudos 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.

**3.2. O medicamento tem registro na Anvisa? Por ocasião do registro do ONPATTRO, foram feitas pela Anvisa exigências ao solicitante do registro no sentido de complementação de dados sobre a segurança e a eficácia do medicamento? Se sim, quais foram essas exigências? Elas foram ou estão sendo cumpridas pelo fabricante?**

A data do registro do medicamento na ANVISA é 06/02/2020. Constam do Parecer público divulgado pela ANVISA quando da aprovação do medicamento as análises referentes a estudos de fase I, II, e III, tendo sido o medicamento considerado seguro e eficaz para as indicações propostas, bem como foram incluídas informações pós-comercialização do mesmo (fase IV). O parecer está disponível no sítio eletrônico <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?nomeProduto=Onpattro>

**3.3. E sobre o registro do medicamento na agência norte-americana (Food and Drug Administration - FDA), ele também se deu mediante apresentação de estudos incompletos? Ou naquele caso, a segurança e a eficácia foram aferidas à luz de estudos completos?**

A primeira aprovação do produto pelo FDA se deu em 10 de agosto de 2018, cerca de 5 meses após apresentação científica dos resultados de estudos. Em 2017 o FDA concedeu valores à empresa desenvolvedora do medicamento, por se tratar de inovação terapêutica para doença potencialmente ameaçadora.

**3.4. Outros esclarecimentos reputados necessários sobre o registro do medicamento no FDA e mesmo na Anvisa.**

Não se aplica.

**3.5. O medicamento requerido está incorporado ao SUS? Se negativa a resposta, esclarecer se houve proposta de incorporação (não acatada) ou de não-incorporação?**

Em Novembro de 2022 a CONITEC avaliou a incorporação da patirisana para tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis, com deliberação, por unanimidade, de 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.

### **3.6. Há protocolo clínico expedido pelo Ministério da Saúde para o tratamento da FC com o medicamento demandado?**

Este quesito não está claro em sua formulação, não se esclarece o significado de “FC”. Existe PCDT da doença, no qual o medicamento proposto e incorporado é o tafamidis, sendo este indicado para pessoas em estágio inicial da doença.

### **3.7. O SUS oferece alternativa de tratamento? Qual?**

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.

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

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. Descrição da Tecnologia**

### **4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento**

- **Patisirana (Onpattro) 2mg/ml** - Infundir 24,6 mg equivalente a 12,3mL (03 frascos) da solução de Patisirana 2mg/ml, por via endovenosa, a cada 3 semanas, de uso contínuo, por tempo indeterminado.

### **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: o SUS disponibiliza tratamentos de suporte. Existem duas formas de tratamento para a doença:**

(1) Medicamentos: No SUS, o uso de tafamidis meglumina é o medicamento padronizado

como alto custo, sendo rigorosamente acompanhado em centros de referência. Após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis meglumina. Já os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático.

(2) Transplante hepático: esse procedimento permite parar a progressão dos sintomas, mas não cura lesões já existentes.

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 Goiás Ltda

4.7.3. Marca comercial: Onpattro®

4.7.4. Apresentação: 2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 5 ML

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo (18%): R\$ 60.367,74

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor (18%): R\$ 81.518,68

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

4.9. Recomendações 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.

## **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 patirirana 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 patirirana 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 patirirana, 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 patirirana 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 patirirana por meio do aumento do IMC modificado. Foi observada uma boa tolerabilidade ao patirirana 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 patirirana e placebo. A maioria dos óbitos estava relacionada a eventos cardíacos e não foram associadas ao uso de patirirana.

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 patirirana com os melhores cuidados de suporte (em inglês, BSC). A ACU demonstrou que patirirana 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 patirirana 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 patirirana, 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 tafamidis (tratamento preconizado no SUS), com progressão da doença, a qual cursa com sintomas incapacitantes e com perda da qualidade de vida, de acordo com os documentos médicos fornecidos para elaboração desta nota. Esta situação foi avaliada por estudos clínicos, com evidências de benefícios e segurança. Apesar dos benefícios, na avaliação da CONITEC em novembro de 2022, 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. A questão está sob consulta pública, com possibilidade de reversão da decisão.

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:

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em 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 a tafamidis. Relatório de recomendação. Brasília, 2022.

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

Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, Berk JL, Losada López IA, Dispenzieri A, Quan D, Conceição IM, Slama MS, Gillmore JD, Kyriakides T, Ajroud-Driss S, Waddington-Cruz M, Mezei MM, Planté-Bordeneuve V, Attarian S, Mauricio E, Brannagan TH 3rd, Ueda M, Aldinc E, Wang JJ, White MT, Vest J, Berber E, Sweetser MT, Coelho T; patisiran Global OLE study group. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2021 Jan;20(1):49-59. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30368-9. Epub 2020 Nov 16. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2021 Feb;20(2):e2. PMID: 33212063.

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 18/05/2022]

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

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

#### 5.6. Outras Informações:

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

#### Equipe NAT-Jus/SP