Nota Técnica 387289

Data de conclusão: 08/08/2025 12:32:21

Paciente

Idade: 54 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 387289

CID: E85.1 - Amiloidose heredofamiliar neuropática

Diagnóstico: amiloidose heredofamiliar neuropática (E85.1)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PATISIRANA SÓDICA

Via de administração: EV

Posologia: patisirana 10 mg/5ml, 2 ampolas, via endovenosa, a cada 3 semanas, uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PATISIRANA SÓDICA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: transplante de fígado e tafamidis meglumina.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PATISIRANA SÓDICA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PATISIRANA SÓDICA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PATISIRANA SÓDICA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A patisirana é um medicamento que consiste em uma sequência de RNA de interferência direcionada ao fígado que resulta na clivagem do RNA mensageiro do gene TTR, o que provoca diminuição da produção da proteína TTR tanto mutante quanto selvagem.
Sua eficácia foi investigada no estudo APOLLO, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase 3 e multicêntrico que incluiu pacientes com PAF-TTR com mutação patogênica documentada, PND (Polyneuropathy Disability Score) até IIIb (o que inclui pacientes em estágios I e II) e NIS (Neuropathy Impairment Score) entre 5 e 130. Os pacientes foram randomizados para receber infusão intravenosa de patisirana 0,3 mg/kg ou placebo a cada três semanas ao longo de 18 meses. O desfecho primário foi mudança na escala de sintomas modified Neuropathy Impairment Score+7 (mNIS+7) após 18 meses (6,7). Trata-se de uma medida composta por dados de exame físico e de exame neurofisiológico que avaliam disfunção neuropática motora, sensitiva e autonômica; varia entre 0 e 304, com valores mais elevados indicando maior acometimento. Para a versão não-modificada dessa escala, a Peripheral Nerve Society considerou uma diferença de pelo menos 2 pontos como clinicamente relevante, baseado na percepção do examinador (8). A escala utilizada no estudo incluiu mais itens e um valor mínimo para considerar a mudança como clinicamente relevante é desconhecida. Os desfechos secundários foram testados de forma hierarquizada, previamente definida, e consistiam em medidas de sinais e sintomas e de qualidade de vida. O estudo foi bem conduzido no sentido de minimizar os principais vieses sistemáticos, com geração da sequência de randomização, sigilo de alocação e cegamento adequados. Foi feito cálculo de tamanho amostral para detectar uma diferença de 37,3% no desfecho primário entre os grupos com poder de 90% e nível de significância de 5%. As análises de eficácia e segurança foram conduzidas por intenção de tratar modificada, incluindo todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento.
Foram incluídos 77 pacientes no grupo placebo e 148 no grupo patisirana; as perdas foram de 29% e 7% nestes grupos, respectivamente. Essa maior perda de seguimento no grupo controle deveu-se à progressão da doença, morte ou efeito adverso em 19% dos que descontinuaram e 45% não foram explicadas. A análise da distribuição das principais características demográficas e clínicas entre os grupos foi semelhante, com exceção de portadores do genótipo V30M do gene TTR, com 52% no grupo placebo e 38% no grupo intervenção. Em relação ao desfecho primário aos 18 meses, no grupo intervenção houve uma melhora de 6,0 ± 1,7 pontos e no grupo placebo uma piora de 28,0 ± 2,6 pontos, representando uma diferença de 34 pontos entre os grupos (P<0,001). Esse efeito foi observado já aos 9 meses de acompanhamento e para todos os componentes da escala mNIS+7 e em todos os subgrupos, incluindo os portadores do genótipo V30M. Todos os desfechos secundários igualmente favoreceram a intervenção. Em relação à segurança, houve mais reações leve a moderadas relacionadas à infusão no grupo intervenção e mais eventos adversos que levaram à descontinuação no grupo placebo. A ocorrência geral de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos.
Posteriormente foram publicados os resultados da avaliação de qualidade de vida deste mesmo estudo (9). Aos 18 meses, em comparação com o placebo, o patisirana melhorou diversos escores que foram utilizados para avaliar a qualidade de vida dos pacientes. Além

disso, os pacientes tratados com placebo experimentaram rápida deterioração da qualidade de vida.

Pertinente ao caso em tela, um estudo utilizou os dados do estudo APOLLO para avaliar os efeitos do medicamento sobre os sintomas autonômicos nos pacientes deste estudo. Para isso utilizaram a ferramenta COMPASS-31 para medida de sintomas autonômicos que é uma avaliação de resultado relatado pelo paciente que mede os sintomas autonômicos em seis domínios ponderados: intolerância ortostática, vasomotora, secretomotor, gastrointestinal, bexiga e pupilo motor, em uma escala de 100 pontos, sendo que uma pontuação mais alta indica maior disfunção autonômica. A pontuação média total (e desvio padrão) do COMPASS-21 no início do estudo foi de 30,6 (17,6) e 30,3 (16,4) pontos nos grupos patisirana e placebo, respectivamente. A pontuação total do COMPASS-31 melhorou em relação à linha de base em pacientes que receberam patisirana em 9 e 18 meses (mudança média de - 3,1 pontos; IC95% - 5,5 a - 0,7; e - 5,3 pontos; IC95% - 7,9 a - 2,7; respectivamente) e piorou em 18 meses em pacientes que receberam placebo (piora de 2,2 pontos; IC95% - 1,6 a 6,1).

Dentre as limitações dos estudos mencionados, o uso de patisirana foi avaliado em um único ensaio clínico que demonstrou benefício na escala mNIS+7, que aglutina diversas medidas oriundas do exame físico e neurofisiológico, com grande amplitude de variação e para a qual não há uma definição sobre qual seja o limiar para a relevância clínica e o impacto da sua variação no estágio da doença. Em relação às perdas, houve viés de atrito, com 29% de perda de seguimento no grupo placebo e 7% no grupo intervenção. Apesar de uma parcela das perdas no grupo placebo terem sido decorrentes da progressão da doença ou morte, quase metade delas não foram explicadas, o que poderia superestimar o efeito do tratamento. Podemos conjeturar que os pacientes com doença mais leve foram os que mais abandonaram o estudo, permanecendo aqueles com maior acometimento funcional, na esperança de obter benefício com o tratamento.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PATISIRANA SÓDICA	2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 5 ML	35	R$ 54.730,39	R$ 1.915.563,65

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O medicamento patisirana é comercializado no Brasil pelo laboratório Specialty Pharma Goias Ltda com o nome comercial Onpattro®. A tabela acima foi elaborada em consulta à tabela CMED em julho de 2025 e de acordo com a prescrição médica juntada aos autos, considerando o valor para um ano de tratamento.

A CONITEC realizou avaliação econômica por meio de 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. Este modelo resultou em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R$ 1.017.540 por anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) ganho no modelo de aquisição centralizada da tecnologia com importação direta e de 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 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 (5) .

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido publicou relatório em dezembro de 2018 não recomendando o uso de patisirana para tratamento da PAF-TTR com o argumento de que a análise econômica demonstrou custo-efetividade muito além daquela usualmente recomendada para tecnologias altamente especializadas (10). Esse relatório foi atualizado em agosto de 2019, dessa vez recomendando o uso do medicamento em pacientes com estágio I e II, condicionado a acordo comercial com a companhia (11). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) estimada foi de £ 80.730 a £ 125.256 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho. Apesar de reconhecer ser um nível além daquele usualmente admitido, considerou a raridade e a gravidade da condição, os potenciais benefícios a longo prazo (ainda não demonstrados) e a natureza inovadora do tratamento.

A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá publicou um relatório em julho deste ano recomendando o uso de patisirana em PAF-TTR estágio I e II que não estivesse em uso de outros medicamentos com RNA de interferência ou estabilizadores de transtirretina (diflunisal, por exemplo), condicionado à redução de preço. Publicou ainda um relatório de farmacoeconomia estimando uma RCEI de CA$ 4.818.778 por QALY, muito além do limite de CA$ 50.000,00 por QALY utilizado como limiar no Canadá (12). Por isso, foi também recomendada uma diminuição de 98% no custo do medicamento.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Melhora dos sintomas da doença e da qualidade de vida, em comparação com placebo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: PATISIRANA SÓDICA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O tratamento com o medicamento patisirana em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar demonstrou eficácia na redução da progressão neuropática da doença. No entanto, tais resultados foram observados apenas em comparação com placebo, não havendo estudos que comparem diretamente a patisirana com medicamentos ativos. Destaca-se, ainda, que no estudo que avaliou os efeitos do patisirana sobre os sintomas autonômicos, a redução foi discreta em relação à linha de base após 18 meses de tratamento (redução de apenas 3 pontos em uma escala de 100 pontos), gerando incerteza quanto à relevância clínica dessa melhora.

Ademais, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo

investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, e emitiu parecer de não incorporação do medicamento pela elevada razão de custo-utilidade incremental e do impacto orçamentário estimado, apesar da proposta comercial para a patisirana de redução de 37% sob PMVG 18% e sem imposto.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:
1. Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. J Neurol Neurosurg Psychiatry. fevereiro de 2012;83(2):152–8.
2. Benson MD, Teague SD, Kovacs R, Feigenbaum H, Jung J, Kincaid JC. Rate of progression of transthyretin amyloidosis. Am J Cardiol. 15 de julho de 2011;108(2):285–9.
3. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. fevereiro de 2016;29 Suppl 1(Suppl 1):S14-26.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. [Internet]. 2018 [citado 20 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/pcdt_polineuropatia_amiloidotica_familiar_2018.pdf
5. CONITEC. 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 [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/copy_of_Relatorioderecomendacao800Patisirana_para_ATTRh_polineuropatia.pdf
6. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. BMC Neurol. 11 de setembro de 2017;17(1):181.
7. 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.
8. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. Ann Neurol. setembro de 1995;38(3):478–82.
9. 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 Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis. setembro de 2020;27(3):153–62.
10. Overview | Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [citado 20 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/hst10
11. NICE. Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis [ID1279] [Internet]. 2019 [citado 20 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/evidence/final-evaluation-determinationcommittee-papers-1-pdf-6894826238

12. CADTH. Pharmacoeconomic Review Report Patisiran (Onpattro) [Internet]. 2019 [citado 20 de dezembro de 2023]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0598-onpattro-pharmacoeconomic-review-report.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudos médicos, trata-se de paciente diagnosticado com polineuropatia amiloidótica familiar, com diagnóstico confirmado por meio de teste genético (Evento 1, EXMMED8, Página 1), que identificou a presença da variante patogênica c.148G>A (p.V50M) no gene TTR. Apresentou início dos sintomas com quadro de polineuropatia sensitivo-motora progressiva, caracterizada por fraqueza muscular, hipoestesia, parestesias e dor neuropática em membros superiores e inferiores. Concomitantemente, evoluiu com disautonomia, manifestando-se por diarreia crônica, dor abdominal de padrão funcional, palpitações e episódios de hipotensão ortostática. Devido à cardiomiopatia amiloidótica com disfunção de condução, foi submetido à implantação de marcapasso em 2017. Em laudo médico mais recente (Evento 409, LAUDO2, Página 1), emitido em 17/07/2025, é relatado que, desde o início do tratamento com patisirana, em 2021, o paciente apresentou boa resposta clínica. Foi observado, desde então, redução significativa da frequência dos episódios de diarreia, além da resolução completa dos sintomas autonômicos remanescentes, incluindo palpitações, hipotensão ortostática e dor abdominal. Ainda, a remissão da dor neuropática e melhora expressiva dos sintomas sensitivos periféricos, como parestesias e dormência. Na avaliação objetiva pelo Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs (NIS-LL), escala validada para mensuração do grau de disfunção neurológica em membros inferiores, especialmente em contextos de neuropatia amiloidótica por TTR, o paciente apresentou redução significativa do escore, passando de 57 para 32 pontos, o que evidencia melhora substancial do déficit neurológico periférico. Neste contexto, pleiteia a continuidade do tratamento com o medicamento patisirana.
A polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF- TTR) é uma doença genética neurodegenerativa lentamente progressiva, incapacitante e irreversível. Além da grave incapacidade ao longo da evolução da doença, a PAF-TTR costuma ser fatal entre 5 e 15 anos após o início dos sintomas (1,2). Por se tratar de uma doença rara e que muitas vezes não é adequadamente diagnosticada, no Brasil não há dados sobre a sua prevalência. É uma forma de amiloidose hereditária autossômica dominante causada por mutações no gene da transtirretina (TTR) (3). Como consequência da mutação, ocorre a produção de proteínas mal dobradas que desestabilizam a estrutura tetramérica da transtirretina (TTR) e acabam por se agregar na forma de fibrilas amiloides. A apresentação clínica pode ser a de uma polineuropatia sensório-motora, neuropatia focal, disfunção autonômica e/ou acometimento cardíaco.
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. O transplante de fígado tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais, pela remoção do principal sítio de produção de qualquer TTR, mutada ou não. Com a substituição do fígado, espera-se que não haja progressão da doença. O uso de tafamidis meglumina é recomendado 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 (4).