

PATISIRAN

Indicação: Amiloidose hereditária mediada por transtirretina

NATS HC/UFMG

Belo Horizonte, 25 de agosto de 2019

Potenciais conflitos de interesse:

O NATS do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais declara não possuir qualquer interesse que possa se configurar em conflito em relação ao uso do patisiran para tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta:

Patisiran é uma terapia eficaz e segura para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina (TTR)?

Contextualização sobre a doença:

Amiloidose hereditária mediada por TTR é uma doença autossômica dominante, causada por mutação no gene da TTR localizado no cromossomo 18. Há vários tipos de mutação desse cromossomo, sendo a mutação Val30Met mais frequentemente encontrada no Brasil. Estima-se a prevalência em 1/1000 indivíduos – dados extrapolados de estatísticas portuguesas. No Brasil, a estimativa de prevalência é de 2,33/100.000 habitantes, com cerca de 4.800 casos. Manifesta-se por uma polineuropatia sensitivomotora progressiva, muitas vezes com neuropatia autonômica grave. Pode ocorrer também acometimento cardiovascular, ocular e gastrointestinal. De início na fase adulta, a doença é sistêmica e consumptiva e usualmente fatal em 10 a 15 anos após o diagnóstico.

Caracterização da tecnologia:

O patisiran (Onpattro®) é uma pequena molécula que interfere na dupla-fita do ácido ribonucleico. É dispensado como um complexo lipídico. Patisiran se liga especificamente a uma sequência genética do RNA mensageiro, que se liga à TTR com ou sem mutação. Com isso, o patisiran causa a degradação da TTR, reduzindo sua quantidade no soro e nos tecidos. O medicamento ainda não foi aprovado pela agência reguladora Anvisa.

Comparadores:

Transplante hepático como terapia não medicamentosa e tafamidis, medicação oral disponível no SUS

Avaliações prévias da tecnologia:

Não foram encontrados documentos produzidos pela Conitec que tenham avaliado o uso do patisiran para tratamento amiloidose hereditária mediada por transtirretina. O Protocolo Clínico de Diretrizes para Tratamento (PCDT) do Ministério da Saúde para tratamento da amiloidose hereditária mediada por TTR

(também chamada de polineuropatia da amiloidose familiar – PAF) não inclui o uso do patisiran.

Busca e análise de evidências científicas:

Foram identificados dois estudos: um ensaio clínico randomizado (ECR) sem mascaramento fase III e um estudo clínico fase II (sem grupo comparador). Este último contribuiu para as análises de segurança. Quanto à eficácia, o ECR (com pacientes com amiloidose mediada por TTR estágios I e II) mostrou algum benefício do patisiran quando comparado com placebo na melhora dos sintomas e na qualidade de vida. Quanto à segurança, o perfil de toxicidade foi baixo com poucos eventos adversos graves.

Entretanto, o ECR é de curta duração (18 meses) e, considerando uma doença crônica, os efeitos da tecnologia precisariam ser avaliados em um cenário de tratamento de vida inteira. O estudo tem qualidade metodológica limitada, não foi mascarado, portanto, com alto risco de viés de condução e aferição principalmente para desfechos subjetivos. Houve desequilíbrio entre os grupos comparados quanto ao número de perdas ao longo do período de seguimento, portanto com alto risco de viés de atrito. O estudo é desenhado, analisado e relatado pelo fabricante do medicamento.

Para pacientes com doença estágio I há um medicamento disponível no SUS, o tafamidis, que, na ausência de estudos comparativos com o patisiran, deve ser a alternativa de tratamento elegível. Esse medicamento é oral e também mostrou benefícios terapêuticos, desse modo não há justificativa para sua substituição.

Para pacientes com estágio II ou maior da doença, não há alternativa terapêutica exceto o transplante hepático e tratamentos sintomáticos. Na falta de terapia medicamentosa disponível, o patisiran pode ser uma alternativa desde que tenha registro na ANVISA.

Conclusão:

- Amiloidose hereditária associada a TTR estágio I - FORTE CONTRA A RECOMENDAÇÃO DE USO.
- Amiloidose hereditária associada a TTR estágio II ou maior - FRACA CONTRA A RECOMENDAÇÃO DE USO.

Breve justificativa para a recomendação:

Amiloidose hereditária associada a TTR estágio I

Com base nos achados deste PTC, que identificou dois estudos, com baixa qualidade metodológica, a recomendação para uso do patisiran para estes pacientes é FORTE CONTRA A RECOMENDAÇÃO.

Amiloidose hereditária associada a TTR estágio II ou maior

Para estes pacientes não há alternativa terapêutica exceto o transplante hepático e tratamentos sintomáticos. Na falta de terapia medicamentosa disponível, o patisiran pode ser uma alternativa, mas os benefícios clínicos precisam ser melhor avaliados e a medicação tem que ter registro no território nacional. A recomendação é FRACA CONTRA A RECOMENDAÇÃO.

Observação: A equipe técnica do projeto fará o monitoramento de novas evidências para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

RESUMO EXECUTIVO.....	3
Lista de abreviaturas, siglas e acrônimos	7
Contexto (objetivo e motivação).....	8
Pergunta estruturada	9
INTRODUÇÃO	10
Descrição da condição.....	10
<i>Aspectos epidemiológicos</i>	10
<i>Critérios clínicos e métodos diagnósticos</i>	11
Descrição da tecnologia.....	15
<i>Aspectos regulatórios</i>	18
<i>Informações econômicas</i>	18
<i>Disponibilidade no SUS</i>	18
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i>	18
<i>Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)</i>	18
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	19
Critérios de inclusão de estudos	19
Busca por estudos.....	19
Seleção dos estudos	20
Avaliação crítica dos estudos incluídos.....	20
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas	20
RESULTADOS	20
Resultados da busca.....	20
Caracterização e resultados dos estudos incluídos	21
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	25
Considerações gerais relacionadas à eficácia	26
Considerações gerais relacionadas à segurança	27
DISCUSSÃO	28
<i>Situação da tecnologia no Brasil e no mundo</i>	30
CONCLUSÕES	31
REFERÊNCIAS.....	31

Lista de abreviaturas, siglas e acrônimos

AMF TTR val 30 met: amiloidose familiar (hereditária) mediada por transtirretina

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technology in Health*

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS

CRD - *Centre for Reviews and Dissemination, University of York*

ECR - Ensaio clínico randomizado

EMA - *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

KPS - Karnofsky performance status – escala de capacidade funcional do paciente que vai de 10% - pior estado (moribundo e morte iminente) até 100%, sem queixas, sinais ou evidência de doença.

mNIS+7 - *modified Neuropathy Impairment Score, com pontuação variando entre 0 a 304. Pontuação mais alta indica maior pior estado de saúde.*

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

NIS - *Neuropathy Impairment Score*

Norfolk QoL-DN – *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy- questionário com 47 itens, utilizado para avaliar polineuropatia em diabéticos. A pontuação pode variar entre -4 to 136, quanto mais alta a pontuação do escore, pior a qualidade de vida do paciente.*

NYHA III - *New York Heart Association, classe III (classificação cardíaca funcional para pacientes com insuficiência cardíaca, onde as classes variam de I - menos grave a IV – mais grave);*

PAF – Polineuropatia da amiloidose familiar (hereditária)

PAF-TTR - Polineuropatia da amiloidose familiar (hereditária) mediada por transtirretina (outra denominação para amiloidose hereditária mediada por transtirretina).

PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PCDT – Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde

pCODR - *pan Canadian Oncology Drug Review*

R-ODS - *Rasch-built Overall Disability Scale – escala de 24 itens que avalia as limitações em atividades e participação social dos pacientes. Os valores da escala variam entre 0 e 48, com valores mais altos indicando melhor desempenho do paciente.*

TTR - Transtirretina

Contexto (objetivo e motivação)

O parecer técnico-científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real (1). Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde (2). Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do patisiran para tratamento da amiloidose hereditária mediada por TTR com polineuropatia. Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do patisiran quando comparado às alternativas disponíveis no SUS. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à efetividade e segurança do patisiran especificamente para tratamento da amiloidose hereditária mediada por TTR com polineuropatia, devendo considerar-se que a avaliação do patisiran para outras doenças extrapola o escopo de avaliação de eficácia e segurança no tratamento do melanoma metastático deste parecer. Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde (3).

Pergunta estruturada

O patisiran é eficaz e seguro para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por TTR, com polineuropatia, em comparação com transplante hepático, tafamidis ou com o melhor tratamento sintomático?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “Outcomes”- desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – Portadores de amiloidose hereditária mediada por TTR com polineuropatia, com qualquer mutação gênica.

I – Patisiran

C – Placebo, tratamento sintomático, controle ativo (opção disponível no SUS: tafamidis meglumina), e transplante de fígado.

O – Desfechos relacionados à neuropatia com instrumentos validados, sobrevida, eventos adversos, qualidade de vida, capacidade física.

INTRODUÇÃO

Descrição da condição

Aspectos epidemiológicos

Amiloidose é o termo geral utilizado para doenças que se caracterizam pela deposição extracelular de proteínas amiloides. Esses depósitos podem provocar uma série de manifestações clínicas conforme o tipo de proteína, o local de deposição e a quantidade de material depositado. Existem pelo menos 30 precursores dos depósitos de proteínas amiloides em humanos, sendo que muitos deles circulam como constituintes do plasma. A mutação dos genes que produzem a TTR está associada a um tipo específico de amiloidose. A TTR é uma pequena proteína, produzida quase exclusivamente no fígado (98%), mas também no plexo coroide e retina e transporta a tiroxina (T4) e a proteína de ligação do retinol, também designado por vitamina A.

A amiloidose hereditária mediada por TTR Val30Met (AMFTTTRVal30Met) é uma doença autossômica dominante causada por uma forma mutante da TTR (TTRm) de início na fase adulta, sistêmica e consumptiva que tem como característica principal a polineuropatia sensitivomotora autonômica, usualmente fatal em 10 a 15 anos.(4)

Foram usadas várias denominações para a doença, como “amiloidose generalizada, atípica, familiar, com especial envolvimento dos nervos periféricos” em 1952, ou “polineuropatia amiloidótica familiar (PAF)” em 1958 e, atualmente, amiloidose familiar mediada por transtirretina TTR Val30Met (AMFTTTRVal30Met). (5)

A prevalência estimada da amiloidose familiar mediada por TTR em Portugal é de um caso para cada 1.000 habitantes. (4) No Brasil, estima-se a prevalência de 2,33 casos para cada 100.000 habitantes ou cerca de 4.800 casos com esta condição.(6)

Em estudo realizado no Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM), um centro de referência nacional da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Brasil), entre os pacientes com essa

mutação (incluindo carreadores assintomáticos da mutação associada à doença e pacientes com manifestações da doença), 10% apresentavam alterações compatíveis com o diagnóstico de cardiomiopatia amiloidótica.(4)

Crítérios clínicos e métodos diagnósticos

A amiloidose familiar mediada por TTR tem como característica principal a polineuropatia sensitivomotora autonômica, usualmente fatal em 10 a 15 anos. Há heterogeneidade clínica da doença relacionada à diversidade de penetrância genética e idade de início dos sintomas.

O surgimento da doença varia desde a segunda até a nona década de vida, com idade variável nas diferentes populações.(7)

Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide.

Os nervos periféricos são responsáveis por um quadro clínico que progride desde a polineuropatia de fibras finas, acometendo precocemente a percepção térmica e a percepção de dor, além de disautonomia, até uma polineuropatia sensitivomotora completa com fraqueza, atrofia e perda da capacidade deambulatória. (8)

A cardiopatia leva às alterações na condução cardíaca precocemente, com bloqueios de condução e arritmias, necessidade de implantação de marca-passo, e, mais tardiamente, à cardiopatia e disfunção por infiltração miocárdica por amiloide. A função renal é afetada mais tardiamente, sendo que a principal manifestação é a síndrome nefrótica com microalbuminúria precoce.

Os sintomas digestivos constituem um dos aspectos clínicos mais relevantes e precoces da amiloidose hereditária mediada por TTR, por sua frequência e intensidade e pela influência negativa sobre o bem-estar dos pacientes. Importantes alterações na motilidade gastrointestinal são a principal justificativa para essas manifestações sendo expressão da disautonomia neurovegetativa. Ocorrem diarreia, constipação, náusea, vômitos e sensação de plenitude gástrica.(8)

Manifestações oculares incluem quadros de anisocoria, resposta lenta à luz, ou ausência de resposta pupilar. Pode ocorrer opacidade do cristalino e do vítreo, geralmente precoces. É frequente a queixa de olho seco por infiltração amiloide das glândulas lacrimais, levando a ceratoconjuntivite. Destacam-se também as perturbações sexuais e esfínterianas (incontinência gradativa dos esfínteres urinário e fecal e impotência). O emagrecimento é uma característica habitualmente precoce, progressiva e importante. Há correlação também da doença com comprometimento do sistema nervoso central que surge após aproximadamente 15 anos da doença, com sinais que simulam AVC, enxaqueca e crises epilépticas e hemorragias cerebrais já foram descritas. (8)

A suspeita da doença ocorre apenas quando já está instalado um quadro de polineuropatia sensitivomotora de quatro membros sem outra causa conhecida; a presença de manifestações disautonômicas aumenta a suspeita. Nesses casos, procede-se à biópsia de glândula salivar, nervo periférico, mucosa retal ou aspirado de gordura abdominal, para se comprovar o depósito amiloide. Só então é realizado o teste molecular, usualmente o sequenciamento do gene TTR, que comprova a doença. No Brasil, o teste molecular para a confirmação diagnóstica deve ser garantido mediante a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria no 199 de 30 de janeiro de 2014 do Ministério da Saúde). (6)

No Consenso Brasileiro para o diagnóstico, manejo e tratamento da Polineuropatia Amiloidótica Familiar associada à TTTR de 2018, foram considerados dois escores para classificação clínica do paciente, o estadiamento de Coutinho *et al* (**Quadro 1**) e o escore modificado de incapacidade devido à neuropatia periférica (**Quadro 2**). (7)

Quadro 1. Estadiamento proposto por Coutinho *et al* em 1980 (7)

Estágio	Características clínicas
I	Neuropatia sensitivomotora limitada a membros inferiores. Dor e sensação térmica gravemente piorada com o toque ou propriocepção relativamente leve (dissociação sensorial). Comprometimento motor mínimo. Caminha sem necessidade de auxílio para a marcha (bengala ou muleta).

II	Necessidade de suporte para deambular. Neuropatia progride para membros superiores e tronco. Amiotrofia em membros superiores e inferiores. Comprometimento motor moderado.
III	Estágio terminal, restrito ao leito ou à cadeira de rodas. Grave acometimento sensitivomotor e autonômico em todos os membros.

Quadro 2. Escore de incapacidade devido à neuropatia periférica.

Estágio	Características clínicas
I	Distúrbios sensitivos, mas com preservação da capacidade de caminhar (sem incapacidade motora).
II	Dificuldades para caminhar, mas sem necessidade de suporte (muletas)
IIIa	Uma bengala ou uma muleta é necessária para a deambulação
IIIb	Duas bengalas ou duas muletas são necessárias para que o paciente possa caminhar
IV	Paciente confinado à cadeira de rodas ou à cama.

O estadiamento da doença deve ser realizado no seguimento do paciente e auxilia na tomada de decisão terapêutica. O diagnóstico diferencial se faz com outras polineuropatias que afetem predominantemente fibras de pequeno calibre em nervos periféricos, tais como a hanseníase e o diabetes. Qualquer neuropatia de caráter axonal crônico pode ser confundida com a PAF, principalmente quando não há história familiar evidente, ou quando o início é tardio.

Aspectos prognósticos

A história natural da doença mostra taxa de sobrevida após o diagnóstico de aproximadamente 10 a 15 anos (9), 2 a 15 anos após o surgimento da neuropatia e entre 2 a 5 anos para pacientes com cardiomiopatia.(10)

Diretrizes de tratamento

O manejo da amiloidose hereditária mediada por TTR foi significativamente modificado nos anos recentes, com o surgimento de alternativas medicamentosas. Desta forma, o transplante de fígado passou a não ser mais a única terapia disponível. Uma abordagem abrangente de cuidados e uma abordagem multidisciplinar são necessárias para o manejo dos doentes. O objetivo da terapia, instituída precocemente, é evitar a ampliação dos depósitos de amiloides. Além disso, é necessária a terapia sintomática para polineuropatia sensorial e autonômica, cardíaca, renal e ocular. Finalmente, o aconselhamento genético de pacientes e familiares é recomendado.(11)

Tratamento sintomático

O manejo dos sintomas associados à neuropatia sensitivomotora e disfunção autonômica deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico e deve ser individualizada para cada paciente.(11)

O comprometimento progressivo da mobilidade requer o acompanhamento por fisiatra ou fisioterapeuta e pode exigir o uso de órteses para auxiliar na deambulação. Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias, como a descompressão do nervo mediano em casos de síndrome do túnel do carpo. Há necessidade de antidepressivos, anticonvulsivantes e analgésicos para o tratamento da dor neuropática. Sintomas gastrointestinais, especialmente a constipação, diarreia e gastroparesia podem ser tratados com medidas dietéticas e farmacológicas. Complicações cardíacas requerem monitoramento tratamento dos distúrbios de condução, com uso eventual de marcapasso. O acompanhamento oftalmológico é necessário para monitorizar o acúmulo de amiloide no vítreo e o surgimento de glaucoma. Caso os pacientes evoluam para insuficiência renal, a hemodiálise pode ser necessária. (5)

Transplante hepático

O transplante hepático surgiu como alternativa virtualmente curativa para paciente com amiloidose hereditária mediada por TTR, uma vez que 98% da TTR circulante é produzida no fígado. O transplante de fígado proporcionaria a suspensão da produção de TTR mutada e a deposição de amiloides, mas

não é proposta de terapêutica curativa das lesões já existentes previamente ao transplante.

Após 20 anos de experiência com transplante de fígado para tratamento de amiloidose hereditária, 2127 transplantes foram realizados em 1940 pacientes em 77 centros de 19 países, de acordo com o *Familial Amyloid Polyneuropathy World Transplant Registry*. A taxa de sobrevivência em até 20 anos de acompanhamento foi de 55,8% e fatores de risco para bom prognóstico foram a manifestação precoce da doença (<50 anos), mutação Val30Met, modificação do índice de massa corporal antes do transplante e doença com pouco tempo de evolução.(9) Entretanto, o transplante de fígado não interferiu no depósito de amiloides oculares e em sistema nervoso central, uma vez que a retina e plexo coroide continuam a secretar TTR mutada. (7) O transplante hepático ortotópico é recomendado em pacientes com menos de 60 anos de idade com doença com menos de cinco anos de duração, com polineuropatia limitada aos membros inferiores ou apenas com neuropatia autonômica e sem disfunção importante cardíaca ou renal ou baixo índice de massa corporal.(5)

Estabilizador de TTR: tafamidis meglumina

O tafamidis é um estabilizador seletivo de TTR, que se liga, com alta afinidade e cooperação negativa, tanto à TTR mutada quanto à não mutada, aumentando a estabilidade e impedindo a dissociação da TTR, estágio limitante para a formação de amiloides. A inibição da dissociação do tetrâmero da TTR justifica o uso de tafamidis para diminuir a progressão da doença na amiloidose de TTR e, especificamente, na amiloidose hereditária mediada por TTR.(6,7).

Descrição da tecnologia

Mecanismo de ação

O patisiran (Onpattro®), desenvolvido pela Alnylam Pharmaceuticals) é uma pequena molécula que interfere na dupla-fita do ácido ribonucleico. É

dispensado como um complexo lipídico. Patisiran se liga especificamente à uma sequência genética do RNA mensageiro que se liga à transtirretina mutante ou sem mutação. Com isso, o patisiran causa a degradação da transtirretina, reduzindo a sua quantidade no soro e os depósitos nos tecidos.(12)

Apresentação e posologia

O medicamento é administrado por via intravenosa, sendo que cada ml contém patisiran sódico equivalente a 2 mg de patisiran. Cada frasco ampola contém patisiran sódico equivalente a 10 mg de patisiran, formulado como nanopartículas lipídicas.

A dose recomendada de patisiran é de 300 microgramas por kg de peso corporal, administrados por via intravenosa, uma vez a cada 3 semanas. A dosagem é baseada no peso corporal real. Para doentes que tenham um peso ≥ 100 kg, a dose máxima recomendada é de 30 mg. Aconselha-se a suplementação com vitamina A com aproximadamente 2.500 UI de vitamina A por dia para doentes tratados com patisiran.

Medicação prévia necessária

Todos os doentes deverão receber medicação prévia antes da administração de patisiran, como forma de reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão. Cada um dos seguintes medicamentos deverá ser administrado no dia da perfusão de patisiran, pelo menos 60 minutos antes do início da perfusão:

- Corticosteroide intravenoso (10 mg de dexametasona ou equivalente)
- Paracetamol p oral (500 mg)
- Bloqueador H1 intravenoso (50 mg de difenidramina ou equivalente)
- Bloqueador H2 intravenoso (50 mg de ranitidina ou equivalente)

A solução diluída de patisiran deverá ser administrada por via intravenosa durante, aproximadamente 80 minutos, a um ritmo de perfusão inicial de, aproximadamente, 1 ml/min durante os primeiros 15 minutos, seguido de um aumento para, aproximadamente, 3 ml/min durante o resto da perfusão.

Prazo de validade

Para os frascos fechados: 30 meses. Após a diluição foi demonstrada estabilidade química e física em utilização até 16 horas, à temperatura ambiente (até 30°C). Sob um ponto de vista de segurança microbiológica, é recomendado que o produto seja utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes da administração são da responsabilidade do utilizador, não devendo exceder o período de 16 horas, incluindo o tempo de perfusão.

Advertências e precauções especiais de utilização

Foram observadas reações relacionadas à perfusão em doentes tratados com patisiran. A maioria das reações após a perfusão ocorrem nas primeiras duas perfusões. Nos estudos clínicos, os sintomas mais frequentes (notificados em percentagem $\geq 2\%$ dos doentes) foram rubor, dores nas costas, náuseas, dor abdominal, dispneia e dores de cabeça.

Ao reduzir a proteína plasmática TTR, o tratamento com patisiran leva à diminuição dos níveis séricos de vitamina A (retinol). Portanto, os níveis da vitamina A devem ser monitorados e corrigidos. Os doentes tratados com patisiran devem fazer suplementação oral com aproximadamente 2.500 UI de vitamina A por dia para reduzir o risco potencial de toxicidade ocular causada por deficiência de vitamina A.

As reações adversas que ocorreram com maior frequência, notificadas em doentes tratados com patisiran foram edema periférico (29,7%) e reações relacionadas à perfusão (18,9%). A única reação adversa que resultou na descontinuação de patisiran foi uma reação relacionada com a perfusão (0,7%). Deve-se observar que a bula americana relata mais reações adversas.(13) Infecções do trato respiratório superior e reações infusionais foram referidas. Quatro casos de bloqueio atrioventricular foram relatados. As reações oculares adversas ocorreram em menos de 2% dos pacientes em uso de patisiran, com manifestações com olho seco, visão turva e moscas volantes no vítreo.

Aspectos regulatórios

Patisiran não tem registro na Anvisa no momento. Foi registrado pelo FDA em agosto de 2018 sob o nome comercial de Onpattro®. A *European Medicines Agency* também aprovou o medicamento em agosto de 2018 para uso na União Europeia. Em ambas as agências, o medicamento foi submetido a processo acelerado de liberação por ser considerado terapia de interesse público maior.

Informações econômicas

Não há informações sobre o preço anual do patisiran no Brasil. O medicamento não foi registrado na ANVISA e não tem preço estabelecido oficialmente. Em sítios comerciais de informações, foi identificado o custo estimado do medicamento nos Estados Unidos da América – custo anual do tratamento de US\$450.000, em reais, seriam aproximadamente R\$1.850.000,00 por ano.(14) Valor semelhante está descrito na Agência Canadense que avaliou o uso do patisiran.(15)

Disponibilidade no SUS

O medicamento patisiran não está disponível para comercialização no Brasil – não tem registro na ANVISA e não está disponível no SUS.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

O medicamento não tem previsão de liberação para a saúde suplementar. A falta de registro é fator limitante para cobertura do medicamento.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

- Tafamidis meglumina é recomendado para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF (polineuropatia da amiloidose familiar) sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR. (8) No Brasil, seu uso está aprovado pela Anvisa para o tratamento de

amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com polineuropatia sintomática, em estágio inicial ou intermediário, para retardar o comprometimento neurológico periférico. Posologia: 20 mg via oral, uma vez ao dia, ingerida com ou sem alimentos. Custo mensal: R\$ 17.078,09 - caixa com 30 cápsulas suficiente para um mês de tratamento, ano de tratamento R\$204.937,08.

- Transplante de fígado, nos estágios iniciais da doença, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente.(8)

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de inclusão de estudos

Foram consideradas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e/ou ensaios clínicos randomizados (ECR). Prioritariamente buscamos revisões sistemáticas. Na ausência de revisões sistemáticas de boa qualidade metodológica, buscamos ensaios clínicos randomizados com baixo risco de viés de boa qualidade metodológica.

- População: pacientes com diagnóstico documentado de amiloidose hereditária mediada por TTR, com neuropatia periférica e qualquer mutação gênica.
- Intervenção: patisiran
- Comparador: placebo ou tafamidis ou transplante hepático (alternativa disponível no SUS).
- Desfechos: sobrevida, desfechos relacionados à neuropatia com instrumentos validados, eventos adversos totais, qualidade de vida, capacidade física.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foram consultadas as bases de dados eletrônicas MEDLINE (via PubMed), *Centre of Dissemination Reviews* (CDR) e Biblioteca Cochrane (data da busca

30/08/19). Adicionalmente, buscou-se no repositório de registro de ensaios clínicos ClinicaTrials.gov. Não houve restrição de idioma ou data de publicação. As estratégias de busca estão descritas no **Anexo 1**.

Busca manual

Também foi realizada busca manual procurando-se por informações secundárias, sobretudo avaliações de agências de tecnologias em saúde do Brasil e de outros países.

Seleção dos estudos

Os títulos e resumos de todas as referências identificadas foram avaliados quanto à elegibilidade para esse parecer. A seleção dos estudos foi feita por dois pareceristas independentes. Os textos completos dos estudos elegíveis foram então lidos e classificados como incluídos ou excluídos, de acordo com os critérios de inclusão. As divergências quanto à inclusão ou não dos estudos resolvidas por consenso.

Avaliação crítica dos estudos incluídos.

O risco de viés do ensaio clínico randomizado incluído nesse parecer foi avaliado pela Tabela de Risco de Viés da Cochrane.(16)

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Caso fosse identificada um estudo de síntese de evidências (revisão sistemática), a abordagem GRADE (17) seria utilizada para avaliar o grau de certeza das evidências obtidas para cada desfecho ao final do PTC.

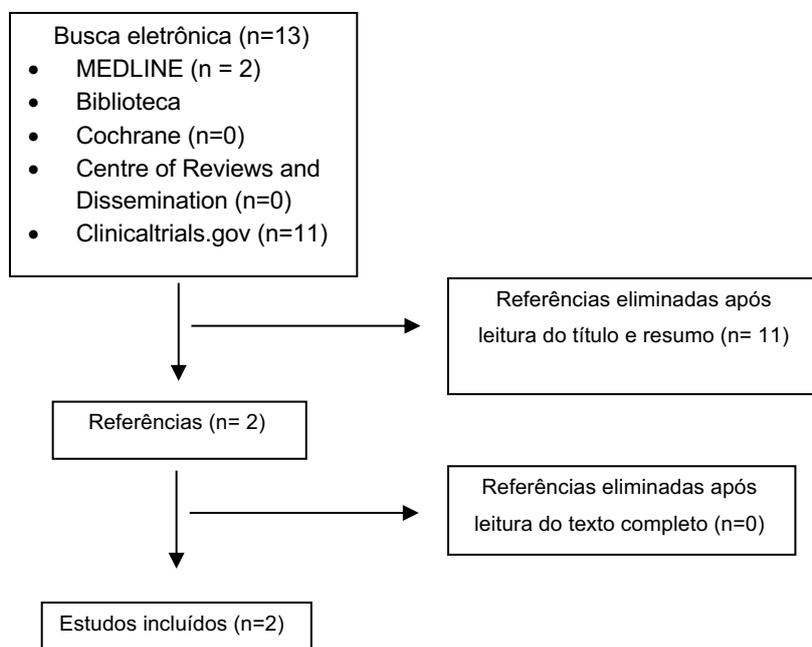
RESULTADOS

Resultados da busca

Foram identificadas 12 referências com as estratégias de busca. Apenas um ensaio clínico randomizado preencheu os critérios para inclusão, outro ensaio

fase II foi incluído para avaliação de segurança do medicamento. O processo de seleção está descrito na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção até os estudos incluídos.



Caracterização e resultados dos estudos incluídos

Foi incluído neste PTC um ensaio clínico randomizado (ECR) fase III (10), sem mascaramento (estudo APOLLO), que comparou o uso de patisiran *versus* placebo para pacientes com idade entre 18 e 85 anos, diagnóstico documentado de amiloidose hereditária com TTR e com polineuropatia periférica. Foi incluído também um estudo clínico fase II que avaliou a dose terapêutica mais adequada do medicamento e sua segurança. Os dados desse último estudo contribuíram para a análise de segurança do medicamento (18). As principais características dos estudos estão apresentadas no **Quadro 3**.

Quadro 3. Principais características dos estudos incluídos

Característica	Estudo APOLLO (10)	Suhr(18)
Desenho	Ensaio clínico randomizado fase III, aberto	Ensaio fase II, aberto, 5 coortes para escalonamento de dose do patisiran
Randomização	Randomização estratificada de acordo com o NIS (5 a 49 versus 50 a 130), surgimento precoce da doença (<50 anos), presença da variante Val30m versus outras variantes e uso prévio de estabilizadores de TTR Taxa de randomização de 2:1	Estudo não randomizado
País	Multicêntrico: 52 centros em 19 países	Multicêntrico: 10 centros em 8 países
Período de inclusão	Dezembro de 2013 a janeiro de 2016	Maior de 2012 a janeiro de 2014
Amostra	Calculada em 154 pacientes, com poder de 90%, alfa de 0,05.	Não há relato de cálculo amostral e foi planejado o recrutamento de 27 pacientes.
Participantes	n = 225 <i>Crítérios de inclusão</i> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos com idade entre 18 e 85 anos • Diagnóstico documentado de amiloidose hereditária com TTR • Polineuropatia periférica (NIS entre 5 e 130, escore de comprometimento pela neuropatia de IIIb ou menos) • Função renal e hepática adequadas <i>Crítérios de exclusão</i> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência cardíaca classe funcional NYHA III ou maior. 	n = 29 <i>Crítérios de inclusão</i> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos com idade entre 18 e 85 anos • Diagnóstico por biópsia mostrando depósitos amiloides e polineuropatia leve a moderada. • Índice de massa corporal entre 17 e 33 kg/m² • KPS ≥ 60% • Função renal e hepática adequadas

- Soronegatividade para hepatite B e C.

Crêterios de exclusão

- Insuficiência card cia classe funcional NYHA III ou maior
- Submetidos ou com indica o para transplante hepático
- Soropositividade para HIV
- Ter recebido tafamidis ou diflumisal nos últimos 30 dias antes do recrutamento
- Gestantes e lactantes
- Infec o suspeita ou confirmada por vírus, bactérias, fungos, parasitas.
- Presença de angina instável ou arritmia card cia com repercussão clínica
- Alergia a oligonucl deos ou produtos lipossomais.

Patisiran 0,3mg/kg intravenoso, a cada 3 semanas, por 18 meses.

- n=4 –dose 0,01 mg/kg
- n=3 –dose 0,05 mg/kg
- n=3 –dose 0,15 mg/kg
- n=7 – dose 0,3 mg/kg
- todos acima a cada 4 semanas
- n=12 – patisiran na dose de 0,3 mg/kg a cada 3 semanas

Todos os pacientes receberam duas doses do medicamento.

Comparador Placebo intravenoso, a cada 3 semanas, por 18 meses.

Não houve comparador – braço  nico

Duração do seguimento	18 meses	Até 208 dias (36 semanas) após o início do ensaio.
Desfechos	<p><i>Primário</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Mudança no grau de polineuropatia (mNIS+7) <p><i>Secundários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Qualidade de Vida Incapacidade física Teste de caminhada de 10 metros Força motora Índice de Massa Corpórea Sintomas autonômicos 	<p><i>Primário</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Segurança e tolerabilidade <p><i>Secundários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Níveis plasmáticos e urinários de TTR. Mudança nos níveis plasmáticos da TTR no soro, a partir da linha de base.
Timepoint de avaliação dos desfechos	0,9 e 18 meses	1ª análise:56 dias±3 dias 2ª análise:112 dias±10 dias 3ª análise:208 dias±14 dias
Análise dos desfechos	Intenção de tratar modificada (pacientes randomizados foram incluídos na análise apenas se recebessem pelo menos uma dose do patisiran ou do placebo)	Intenção de tratar e por protocolo.
Financiador	Alylam Pharmaceuticals	Alylam Pharmaceuticals

mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score (avalia neuropatia motora, sensitiva e autonômica, varia de 0 a 304, com escores maiores indicando maior comprometimento); NIS: Neuropathy Impairment Score; NYHA III: Classificação cardíaca funcional para pacientes com insuficiência cardíaca, da New York Heart Association, classe III (classes variam de I - menos grave a IV – mais grave); TTR: transtirretina; KPS: Karnofsky performance status – estado funcional (100% sem doença e 10% moribundo).

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés do ensaio clínico randomizado (10) incluído está descrita no **Quadro 4**. O estudo clínico de fase II (18) não teve sua qualidade avaliada pois não existem até o momento ferramentas validadas para tal.

Quadro 4. Risco de viés do ECR incluído (ferramenta de risco de viés da Cochrane)

Domínio/estudo	APOLLO (10)
Geração da sequência de alocação	Risco incerto Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência
Sigilo de alocação	Risco incerto Sem informações sobre a forma como foi gerada a sequência aleatória (uma central, envelopes ou outra forma) portanto, não é possível identificar o risco de manutenção do sigilo.
Mascaramento dos participantes e equipe	Alto risco Não houve mascaramento
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Alto risco Não houve mascaramento
Dados incompletos dos desfechos	Alto risco Houve perda desbalanceada entre os grupos, com 38% de perdas no grupo placebo e 7% no grupo patisiran.
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco Os desfechos primários e secundários foram descritos conforme o protocolo do estudo.
Outras fontes de viés	Alto risco O estudo foi desenhado, analisado e publicado pela indústria fabricante da droga. Análise por intenção de tratar modificada-os pacientes foram incluídos na análise de eficácia somente se recebessem pelo menos uma dose do tratamento.

Portanto, a análise final da qualidade metodológica do estudo incluído indica alto risco de viés.

Sobre os vieses do ensaio fase II de Suhr(18), identificamos que foram avaliados somente desfechos substitutos, como a diminuição da dosagem sérica de TTR, e por pouco tempo – no máximo 36 semanas. Não foi objetivo do estudo avaliar desfechos clínicos. Além disso, identificamos que o protocolo inicial do estudo sofreu, durante o andamento do mesmo, três alterações, dentre elas, duas relevantes com alto potencial de viés: o intervalo entre uma e outra dose do medicamento, inicialmente proposto como a cada 4 semanas, foi modificado para cada 3 semanas em um grupo. A segunda modificação foi a inclusão de medicação pré-infusão de patisiran em apenas uma das coortes, a de mais alta dose, o que não havia sido identificado como necessidade antes do tratamento.

Considerações gerais relacionadas à eficácia

O medicamento mostrou eficácia quando comparado a placebo, durante o período de avaliação de 18 meses. O **Quadro 5** mostra os desfechos propostos no estudo, seus resultados e a interpretação desses resultados.(10)

Quadro 5. Resultados de eficácia do estudo APOLLO

Desfecho	Patisiran n = 148	Placebo n=77	Tamanho do efeito	Interpretação
Desfecho primário mNIS+7 (grau de polineuropatia) Mudança no escore ± desvio padrão, após 18 meses	-6,0±1,7	28,0±2,6	Diferença de médias = -4,0 ± 3,0 (IC95% = -39,9 a -28,1 ;P<0,001)	Diferença estatística em favor do patisiran
Norfolk QOL-DN (qualidade de vida) Mudança no escore± desvio padrão, após 18 meses	-6,7±1,8	14,4 ± 2,7	Diferença de média = -21,1 (IC95% = -27,2 a -15; P<0,001)	Diferença estatística em favor do patisiran
(força muscular) Mudança no escore ± desvio padrão, após 18 meses	0,1±1,3	17,9±2,0	P<0,001	Diferença estatística em

				favor do patisiran
R-ODS (incapacidade física) Mudança no escore ± desvio padrão, após 18 meses	0,0 ± 0,59	-8,9 ± 0,88	P<0,001	Diferença estatística em favor do patisiran
Caminhada de 10 m (m/s) Mudança na velocidade ± desvio padrão, após 18 meses	0,077±0,0242	-0,235±0,0358	P<0,001	Diferença estatística em favor do patisiran
mIMC (kg/m ²)xalb g/L Mudança no valor ± desvio padrão, após 18 meses	-3,7±9,57	-119,4±14,51	P<0,001	Diferença estatística em favor do patisiran
Questionário de sintomas autonômicos- Mudança no escore ± desvio padrão, após 18 meses	-5,29±1,30	2,24±1,94	P<0,001	Diferença estatística em favor do patisiran

Legenda: IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; mNIS+7: modified Neuropathy Impairment Score; Norfolk QOL-DN-Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; R-ODS-Rasch-built Overall Disability Scale; mIMC: IMC modificado- índice de massa corporal em kg/m²x albumina sérica em g/L;

Considerações gerais relacionadas à segurança

No **Quadro 6** estão descritos os principais eventos identificados no estudo APOLLO (10).

Quadro 6. Desfechos de segurança

Evento	Patisiran (n=148) n pacientes (%)	Placebo (n=77) n pacientes (%)
Qualquer evento adverso	143 (97)	75 (97)
Eventos adversos que ocorrem em ≥ 2% dos pacientes		
Diarreia	55 (37)	29 (38)
Edema periférico	44 (30)	17 (22)
Queda	25 (17)	22 (29)
Náusea	22 (15)	16 (21)
Reação infusional	28 (19)	7 (9)

Constipação	22 (15)	13 (17)
Infecção trato urinário	19 (13)	14 (18)
Tonteira	19 (13)	11 (14)
Fadiga	18 (12)	8 (10)
Cefaleia	16 (11)	9 (12)
Tosse	15 (10)	9 (12)
Vômito	15 (10)	9 (12)
Astenia	14 (9)	9 (12)
Insonia	15 (10)	7 (9)
Nasofaringite	15 (10)	6 (8)
Dor em extremidades	10 (7)	8 (10)
Fraqueza muscular	5 (3)	11(14)
Anemia	3 (2)	8 (10)
Sincope	3 (2)	8 (10)
Evento adverso que leva à descontinuidade do tratamento	7 (5)	11 (14)
Evento adverso que leva à retirada do consentimento	7 (5)	9 (12)
Qualquer evento sério	54 (36)	31 (40)
Qualquer evento muito grave	42 (28)	28 (36)
Mortalidade por qualquer causa	7 (4,7)	6 (7,8)

O ensaio fase II de Suhr et al (18) mostrou os seguintes resultados de segurança: quando analisadas todas as coortes, com doses diferentes e intervalo de utilização diferentes (a cada 3 ou a cada 4 semanas), até 56 dias após a dose do medicamento, 79,3% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso e 6,9% deles apresentaram um evento adverso grave.

Considerando apenas os sete pacientes tratados com o esquema 0,3 mg/kg a cada 3 semanas, esquema registrado em bula do medicamento, foi identificado pelo menos um evento adverso em 77,8% dos pacientes, um evento adverso grave em 11,1% e evento levando à descontinuidade de utilização do medicamento em 11,1% dos pacientes. Não houve descrição de óbitos em qualquer das coortes.

DISCUSSÃO

O estudo APOLLO mostrou que o patisiran pode trazer benefícios para pacientes com amiloidose hereditária mediada por TTR, promovendo melhora de muitos

sintomas. Entretanto, o estudo apresenta importantes limitações metodológicas, além das considerações abaixo:

(a) utilizou um comparador inativo (quando há um comparador ativo disponível, inclusive disponível no SUS, o tafamidis).

(b) teve curta duração (tratamento recebido por 18 meses). Os pacientes que completaram os 18 meses de tratamento, estão sendo acompanhados em uma fase de extensão (estudo NCT02510261, com previsão de término para agosto de 2022) para análise de eficácia e segurança em médio e longo prazo.

(c) o medicamento foi testado em estágios iniciais da doença, com uma variabilidade muito grande de manifestações clínicas. Embora os critérios de inclusão aceitassem participantes em estágios I, II, IIIa e IIIb da doença, metade deles estava no estágio I e a outra metade no estágio II.

(d) os pacientes incluídos no estudo não poderiam apresentar acometimento cardíaco importante, sendo critério de exclusão as classes funcionais NYHA III e IV.

Embora todos os escores utilizados para análise de desfechos sejam validados, e todas as análises tenham mostrado diferenças estatísticas em favor do patisiran, a relevância clínica correspondente a estas diferenças estatísticas significativas, é incerta.

Os achados sobre segurança do medicamento mostram que os principais eventos adversos são leves a moderados, e as reações infusionais são as mais frequentes.

Nos dois estudos incluídos, o tempo de acompanhamento dos pacientes é curto, considerando-se que a proposta é de tratamento prolongado, por ser uma doença crônica e sem perspectiva de cura. Não houve diferença estatística na mortalidade entre os grupos comparados.

Para pacientes com doença estágio I há um medicamento disponível no SUS, o tafamidis, que, na ausência de estudos comparativos com o patisiran, deve ser a alternativa de tratamento elegível. Esse medicamento é oral e também mostrou benefícios terapêuticos, desse modo não há justificativa para sua substituição até que estudos mostrem superioridade de outra tecnologia.

Situação da tecnologia no Brasil e no mundo

- CONITEC: não foi localizada qualquer avaliação sobre o uso de patisiran no tratamento da amiloidose hereditária mediada por TTR.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence: em agosto de 2019, o NICE recomendou a inclusão do patisiran na cobertura do sistema de saúde britânico, com as mesmas indicações de bula do fabricante, desde que fabricante promovesse um desconto sobre o preço da droga(19).
- CADTH (Canadian Drug Expert Committee)(15) - pCODR: em julho de 2019, o CADTH recomendou o reembolso para a droga patisiran para tratamento da polineuropatia em adultos com amiloidose hereditária, obedecendo critérios de indicação, critérios de suspensão do uso da droga. Critérios para iniciar o medicamento:
 - Confirmação genética do diagnóstico da amiloidose hereditária com mutação de TTR.
 - Paciente deve ser sintomático nos primeiros estágios da neuropatia, definido como polineuropatia com comprometimento estágio I até IIIb ou apresentar amiloidose hereditária com polineuropatia estágios I ou II; não apresentar sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (classe funcional NYHA III ou IV); não ter sido submetido a transplante hepático.
 - patisiran deve ser usado em associação com outras drogas que interferem no ácido ribonucleico ou que estabilizam a TTR.

Critérios para suspensão do tratamento: uma avaliação inicial da resposta ao tratamento deve ser realizada nove meses após o início do tratamento. Mas os pacientes podem ser avaliados, também, a cada seis meses para definir se está havendo resposta terapêutica. O tratamento deve ser suspenso se os pacientes estiverem: (a) permanentemente restritos ao leito ou tiverem necessidade de serem assistidos em suas atividades básicas diárias ou (b) recebendo cuidados paliativos. Condição para a prescrição: redução do preço do medicamento.

- PBAC- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: não foi encontrado qualquer estudo da Agência Australiana.

- Scottish Medicines Consortium (SMC)(20): a agência escocesa recomenda o uso de patisiran para tratar adultos nos estágios I e II da doença amiloidose hereditária mediada por transtirretina.

CONCLUSÕES

Amiloidose hereditária associada a TTR estágio I

Com base nos achados deste PTC, que identificou dois estudos, com baixa qualidade metodológica, a recomendação para uso do patisiran para estes pacientes é FORTE CONTRA A RECOMENDAÇÃO DE USO.

Amiloidose hereditária associada a TTR estágio II ou maior

Para estes pacientes não há alternativa terapêutica exceto o transplante hepático e tratamentos sintomáticos. Na falta de terapia medicamentosa disponível, o patisiran pode ser uma alternativa, mas os benefícios clínicos precisam ser melhor avaliados e a medicação tem que ter registro no território nacional. A recomendação é FRACA CONTRA A RECOMENDAÇÃO DE USO.

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4a. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
4. Queiroz MC de C, Pedrosa RC, Berensztejn AC, Pereira B de B, Nascimento EM do, Duarte MMT, et al. Frequency of Cardiovascular Involvement in Familial Amyloidotic Polyneuropathy in Brazilian Patients. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2015; Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20150112>

5. Gomes M da M. Amiloidose familiar por transtirretina TTR Val30Met e os primórdios do Centro de Estudos de Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello. Rev Bras Neurol [Internet]. 2011;47(2):7–21. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2011/v47n2/a2209.pdf>
6. CONITEC. Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina [Internet]. Brasília; 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Tafamidis_PAF.pdf
7. Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS, Freitas MRG de, França Jr MC, Gondim F de AA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2018 Sep;76(9):609–21. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2018000900609&lng=en&tlng=en
8. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018 [Internet]. Brasília; 2018. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/Portaria-Conjunta-n-22-02-10-2018-PAF.pdf>
9. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Transplantation [Internet]. 2015 Sep;99(9):1847–54. Disponível em: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007890-201509000-00018>
10. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V., et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jul 5;379(1):11–21. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716153>
11. 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 [Internet]. 2016 Feb;29:S14–26. Disponível em: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00019052-201602001-00003>
12. EMA-European Medicines Agency. Onpattro [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_pt.pdf
13. FDA - Food and Drug Administration. ONPATTRO™ safely and

- effectively [Internet]. 2018. Disponível em:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210922s000lbl.pdf
14. Jared S. Hopkins e Bailey Lipschultz. Estudo valida potencial de medicamento da Pfizer para o coração [Internet]. Bloomberg. 2018. Disponível em:
<https://economia.uol.com.br/noticias/bloomberg/2018/08/27/estudo-valida-potencial-de-medicamento-da-pfizer-para-o-coracao.htm?cmpid=copiaecola>
 15. CADTH - pCODR pan-canadian oncology drug review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation Patisiran [Internet]. 2019. Disponível em:
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598 Onpattro - CDEC Final Recommendation July 29%2C 2019 for posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598%20Onpattro%20CDEC%20Final%20Recommendation%20July%2029%202019%20for%20posting.pdf)
 16. Higgins JPT GS (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Internet]. 5.1. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.
 17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ [Internet]. 2008 Apr 26;336(7650):924–6. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
 18. 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 [Internet]. 2015 Dec 4;10(1):109. Disponível em: <http://www.ojrd.com/content/10/1/109>
 19. NICE-National Institute for Health and Clinical Excellence. Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis [Internet]. 2019. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/hst10
 20. Scottish Medicines Consortium (SMC). patisiran 2mg/mL concentrate for solution for infusion (Onpattro®) [Internet]. 2019. Disponível em:
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4446/patisiran-onpattro-final-may-2019-for-website.pdf>

ANEXO 1

Estratégias de busca nas bases de dados eletrônicas

Base	Estratégia de busca
MEDLINE	"patisiran"[Supplementary Concept] AND "Amyloidosis, Familiar"[Mesh] AND (Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) 2 ensaios – um incluído "patisiran"[Supplementary Concept] AND "Amyloidosis, Familiar"[Mesh] AND systematic[sb] - 0
Biblioteca Cochrane	'patisiran or ALN-TTR02 in Title Abstract Keyword' and Cochrane Review - 0
<i>Centre of Dissemination Reviews (CRD)</i>	"patisiran" or "onpattro"- 0
Clinical trials.gov	Patisiran and amyloidosis – 11 ensaios – um repetido fase III
Busca manual	Consenso Brasileiro NICE CADTH Agência de Avaliação Escocesa Agência de Avaliação Australiana