

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ONPATTRO (PATISIRAN)

Onpattro está indicado para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

25/05/2020

Onpattro (patisiran)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 13/05/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): patisiran

Nome do medicamento: Onpattro

Apresentação(ões): 1 unidade (5 ml), Concentrado para solução para perfusão, 2 mg/ml, 5758255

Titular da AIM: Alnylam Netherlands B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Onpattro (patisiran) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2.

Concluiu-se da análise do pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de patisiran 'para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2', que:

- Subpopulação 1: doentes estadio 1 não previamente tratados (naïves), existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável, do patisiran em comparação com tafamidis.
- Subpopulação 2: doentes em estadio 1 com progressão da doença com tafamidis, considera-se que patisiran apresenta também VTA não quantificável (apesar de não terem sido submetidos dados para esta subpopulação).
- Subpopulação 3: doentes em estadio 2, existe indicação de valor terapêutico acrescentado (embora a magnitude do efeito seja não quantificável, parece ser substancial), do patisiran em comparação com tratamento de suporte.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Onpattro no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

De acordo com o GAE¹, a amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) é uma doença hereditária, multissistémica (com particular relevância sob forma de polineuropatia e cardiomiopatia), degenerativa, de transmissão autossómica dominante, que se manifesta na idade adulta e cuja progressão, sem tratamento, pode ser fatal na primeira década da doença¹.

Fisiologicamente a proteína transtirretina é produzida e secretada pelo fígado, podendo transportar tiroxina e retinol. A sintomatologia e história natural da doença são bastante heterogéneos, mas do ponto de vista fisiopatológico as diferentes mutações da transtirretina que podem causar a doença (sendo Val30Met a mais frequente) têm como consequência comum a alteração da conformação proteica, com deposição amiloide sobretudo nos nervos, coração e trato gastro-intestinal, sendo esta acumulação progressiva de proteínas fibrilares insolúveis responsável pela disfunção progressiva de órgão. No que concerne a polineuropatia as manifestações são sensitivas e motoras (condicionando a marcha e atividades de vida diária), bem como autonómicas (com repercussão cardiovascular, gastrointestinal e esfinteriana)¹.

Das múltiplas classificações da doença, assume particular relevância o estadiamento consoante a capacidade ambulatoria: estadio 1 - marcha autónoma, estadio 2 – marcha com auxiliares da marcha, estadio 3 – acamado ou deslocação em cadeira de rodas¹.

Estima-se que em todo o mundo haja cerca de 10 000 doentes com este tipo de polineuropatia, com grande variabilidade geográfica, sendo Portugal um dos países com maior número de doentes (a primeira descrição desta doença é aliás portuguesa, por Corino de Andrade). A epidemiologia

Onpattro (patisiran)

portuguesa de polineuropatia por amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) foi recentemente estimada, com uma incidência de 71 novos casos por ano (2016) e uma prevalência de 22,93/ 100 000 habitantes (2016), correspondendo a um total de 1865 doentes em Portugal, com uma mediana de idade de 52.3 ± 15.4 anos. Não se dispõe, no entanto de dados epidemiológicos sobre o número de doentes em Portugal correspondentes aos estádios 1 e 21.

A literatura médica é parca no que concerne a carga da doença, mas alguns dados da história natural são razoavelmente objetivos. Se não tratada, esta doença é fatal na primeira década após o aparecimento de sintomas. Em termos de qualidade de vida, embora não quantificada, a própria classificação da doença em doentes com ou sem capacidade ambulatoria ilustra a incapacidade potencial significativa da doença e a necessidade de apoio de terceiros, cuidadores¹.

O primeiro tratamento modificador da história natural foi o transplante hepático, indicado inicialmente para doentes em estadio 1, com significativo impacto positivo na morbi-mortalidade, mas com toda a carga de doença associada ao próprio transplante¹.

Mais recentemente houve a introdução de um medicamento também para o estadio 1, considerado primeira linha face ao transplante, tafamidis, com redução de mortalidade, mas não está disponível informação quanto ao impacto quantificável em termos de carga da doença¹.

Um estudo por questionário documentou 42,9% com esta doença desempregados e, dos empregados, 11,8% mencionando absentismo e 38,5% disfunção no trabalho devido à doença. No que concerne os cuidadores, por vezes também com a mesma doença, apenas 33% estão empregados¹.

Um outro estudo centrado no percurso de vida dos doentes e realizado em Portugal, concluiu que os doentes contactam com a carga da doença desde a infância, mormente como cuidadores dos pais doentes ou com a morte precoce dos progenitores afetados pela doença, com impacto no psicopatológico marcado desde a infância.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O patisiran, é um RNA de interferência (RNAi) dirigido à região 3' do RNA mensageiro (RNAm) não traduzido da transtirretina, levando assim à degradação desse RNAm e reduzindo a produção de transtirretina, quer a normal, quer a mutada. Presume-se que a menor produção de transtirretina a nível hepático, acarrete por sua vez uma menor deposição tissular multissistémica, com eventual limitação do desenvolvimento sintomático¹.

Os tratamentos atualmente disponíveis para a doença são, além do tratamento sintomático, o transplante hepático e o tafamidis, ambos propostos para estadio 1, sendo o patisiran o único para estadio 2 (enquanto decorre a avaliação para o patisiran, foi submetido pedido idêntico para o inotersen). Em termos de mecanismo de ação o patisiran e o transplante hepático limitam a produção de transtirretina (o patisiran quer a nativa, quer a mutada, o transplante apenas a mutada) e o tafamidis posiciona-se como limitante da formação de monómeros, por sua vez precursores dos depósitos fibrilhares. Assim pode-se considerar que o patisiran preenche uma lacuna terapêutica, quer no estadio da doença em que pode ser aplicado, quer no mecanismo de ação¹.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional de patisiran na indicação “*para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2*”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de patisiran.

Tabela 1: *Populações e comparadores selecionados*

População	Intervenção	Comparador
Adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 1 não previamente tratados (naïves) [subpopulação 1]	▪ Patisiran	▪ Tafamidis
Adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 1 com progressão da doença com tafamidis [subpopulação 2]	▪ Patisiran	▪ Transplante hepático ▪ Tratamento de suporte
Adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 2 [subpopulação 3]	▪ Patisiran	▪ Tratamento de suporte

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Patisiran	300 µg/kg IV de 3 em 3 semanas (ampolas de 5ml, com 2 mg/ml) Peso médio: (informação a prestar pelo requerente e acordo com os dados que dispõe) Duração: continua
	Tafamidis	20mg/d, oral Duração: continua
Outros elementos a considerar na comparação	Patisiran	Necessidade de administração prévia de : corticoide (dexametasona 10 mg IV), antagonista H1 (difenidramina 50mg, IV), antagonista H2 (ranitidina 50 mg, IV), paracetamol (500 mg, oral)
	Tafamidis	Sem necessidade de medicação prévia
	Transplante hepático	Disponibilidade de órgão e meios específicos para o transplante

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

- 4.1. As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 3. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: *Outcomes e classificação da sua importância*

<i>Outcome</i>	Pontuação	Importância
Neuropatia	7	crítico
Qualidade de vida	9	crítico
Capacidade para a marcha	8	crítico
Variação nos exames eletrofisiológicos (ex.EMG)	6	importante
Recurso não programado serviços saúde (consulta, urgência, internamentos)	6	importante
Necessidade de apoio de terceiros AVD	6	importante
Capacidade para desempenho das AVD	8	crítico
Mortalidade	9	crítico
Eventos adversos	6	importante
Eventos adversos graves	8	crítico
Interrupção do tratamento por efeitos adversos	7	crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

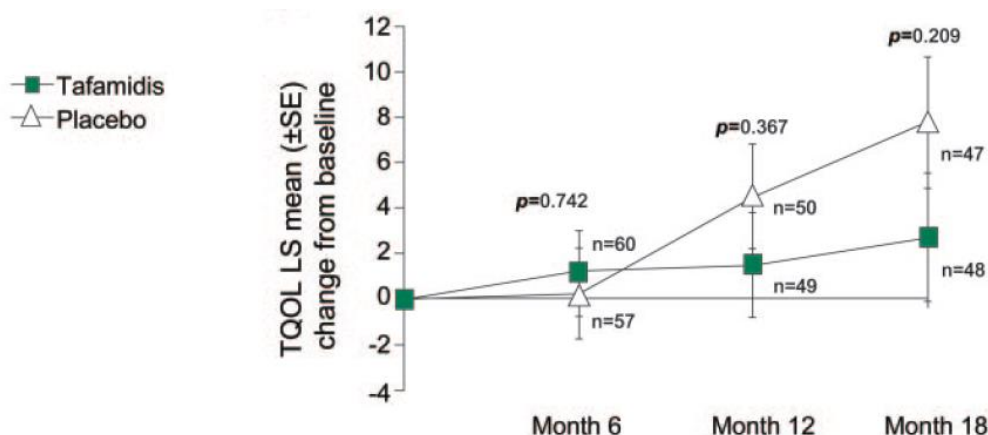
- 5.1. Avaliaram-se os estudos submetidos pela empresa (ALN-TTR02-004 - APOLLO2 e revisão sistemática e comparação indireta (método de Bucher) comparando tafamidis com patisiran³, e considerou-se que estes dois estudos eram relevantes para a presente avaliação. A revisão sistemática incluiu 2 estudos (estudos ALN-TTR02-0042 e Fx-0054).

Estudo Fx-0054

- 5.2. O estudo Fx-0054 foi um estudo de fase 2/3, multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 128 doentes adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (mutação V30M TTR), com polineuropatia de estadio 1 não previamente tratados (naïves), e que aleatorizou os doentes, numa relação de 1:1, para tratamento com tafamidis 20 mg QD (n= 65) ou placebo (n= 63), e avaliou a resposta NIS-LL (definida como um aumento na pontuação em relação ao basal inferior a 2 pontos) e a variação do Norfolk QOL-DN na semana 18.
- 5.3. Para serem elegíveis, os doentes tinham de ter uma idade entre 18 e 75 anos, apresentar amiloidose hereditária mediada por transtirretina (mutação V30M TTR), depósitos de amiloide confirmados por biópsia, e neuropatia periférica ou autonómica com um estado funcional Karnofsky igual ou superior a 50.
- 5.4. Foram excluídos doentes com amiloidose primária, outras causas de neuropatia sensitivo-motora, com alterações da função hepática ou prévia transplantação hepática, insuficiência renal (depuração creatinina inferior a 30 mL/min), insuficiência cardíaca com capacidade funcional NYHA de 3 ou 4, e com presença de comorbilidades com expectativa de vida inferior a 18 meses.
- 5.5. Oitenta e oito dos 125 doentes incluídos (69%) estavam em lista de transplantação hepática, e 26 doentes (13 em cada grupo de tratamento) foram transplantados durante o estudo.
- 5.6. Na população ITT, e avaliado no mês 18, o número de respondedores NIS-LL foi de 45,3% no grupo tafamidis, e de +29,5% no grupo placebo (p= 0,068).

- 5.7. Em relação ao *outcome* variação do Norfolk QoL-DN, a diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) foi de -5,2 (IC95% -11,8 a +1,3; $p=0,116$). Estes dados podem ser observados na Figura 1.

Figura 1: Efeito de tafamidis sobre o *outcome* Norfolk QOL-DN



Fonte: Extraído de referência 4

Estudo ALN-TTR02-004 (APOLLO)²

Desenho de estudo

- 5.8. O estudo ALN-TTR02-004 (APOLLO)² foi um estudo multicêntrico (Portugal participou, incluindo 7 doentes em patisiran e 4 doentes em placebo), de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 225 adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (TTR) com polineuropatia, que foram aleatorizados na proporção de 2:1, para receberem patisiran 0,3 miligramas por quilograma de peso ($n=148$) ou placebo ($n=77$), cada 3 semanas, e avaliou a variação da neuropatia (*modified Neuropathy Impairment Score+7*), entre o basal e a semana 18.

Crêterios de inclusão e exclusão

- 5.9. Para serem incluídos, os doentes tinham de ter entre 18 e 85 anos, e apresentarem uma variante patog nica de TTR, um diagnóstico de amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia periférica, com um *Neuropathy Impairment Score* (NIS) entre 5 e 130 (varia o entre 0 e 244, com valores mais altos indicando maior dano), e uma pontua o de incapacidade por polineuropatia de IIIb ou mais baixo (pontua es mais altas indicam maior diminui o da capacidade para a marcha).
- 5.10. Os doentes tinham de ter um estado funcional Karnofsky igual ou superior a 60%, ter uma contagem de neutrófilos igual ou superior a 1.500 células por milímetro cúbico, e uma contagem de plaquetas igual ou superior a 50.000 células por milímetro cúbico.
- 5.11. Os doentes tinham de apresentar fun o hepática (AST e ALT não superior a 2,5 vezes o limite superior do normal, bilirrubina total dentro dos limites do normal, um INR igual ou inferior a 2,0) e renal (creatinina não superior a duas vezes o limite superior do normal) adequada. Os doentes não podiam ter infe o ativa para a hepatite B ou C.
- 5.12. Os doentes com transplanta o hepática prévia ou que tinham planeada uma transplanta o de fígado, foram excluídos. Foram também excluídos com insuficiência cardíaca classe III ou IV da New York Heart Association (NYHA).
- 5.13. Foram excluídos doentes com outras causas conhecidas de neuropatia sensitivo-motora, ou com amiloidose primária ou amiloidose das leptomeninges conhecidas. Foram também excluídos se tivessem diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2 há pelo menos 5 anos, apresentassem hipo ou hipertiroidismo, tivessem infe o pelo vírus do VIH, tivessem um cancro nos últimos 2 anos, apresentassem um síndrome coronário agudo nos últimos 3 meses, ou estivessem atualmente a tomar tafamidis, doxiciclina, ou ácido tauroursodesoxic lico (tinha de haver um período de *washout* destes fármacos de 14 dias para poderem entrar no estudo).

Randomização e alocação aos braços de tratamento

- 5.14. Os doentes foram randomizados na proporção de 2:1, usando um sistema de resposta ou voz interativo (IRS/IVRS), para receberem em dupla ocultação, 0,3 miligramas por quilograma de peso ou placebo. A randomização foi estratificada por três fatores: NIS 5-49 vs 50-130, mutação V30M de início precoce (início antes de 50 anos de idade) vs todas as outras mutações (incluindo início tardio V30M), e uso de tetrâmero estabilizador prévio (tafamidis ou diflunisal) vs não uso de tetrâmero estabilizador prévio.

Procedimentos

- 5.15. Os doentes foram randomizados para receberem 0,3 miligramas por quilograma de peso ou placebo, cada 3 semanas. A avaliação do *endpoint* primário, a variação da neuropatia (*modified Neuropathy Impairment Score+7*), foi feita na semana 18.
- 5.16. Foram definidos dois tipos de centro de estudo: Os *Patient Care Sites* (PCS) que podiam fazer *screening*, dar a medicação, tratar do bem-estar dos doentes e colher dados de segurança; e os *Central Assessment Sites* (CAS) que podiam efetuar avaliações de eficácia e fazer as mesmas avaliações que os PCS. O estudo teve 30 CAS e 16 PCS.
- 5.17. Os procedimentos realizados durante o estudo encontram-se nas Tabelas 4 e 5

Tabela 4: Procedimentos de estudo até ao mês 9

Procedure	Visit Type	Screening ^(a)	Screening/ Baseline ^(a)	Baseline ^(a)	Predosing	Dosing													9-Month Efficacy Assessment ^(g)	
	Study Day	Day -42 to 0			D0 Predose	D0	D21	D42	D63	D84	D105	D126	D147	D168	D189	D210	D231	D252	D253- D272	
	Study Week	NA			0	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	36-39	
	Windows	NA			0	0	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	NA	
Informed Consent		X																		
Inclusion/Exclusion Criteria		X	X ^(a)																	
Medical History		X	X ^(b)	X ^(b)																
Demographics		X																		
Review Documentation of TTR Genotype		X																		
HIV Status Review		X																		
Karnofsky Performance Status		X																		
New York Heart Classification		X																		
Serology Testing ^(c)		X																		
Paraprotein by IFE		X																		
Vitamin B12		X																		
Efficacy Assessments																				
NIS ^(d) / NCS ^(d)		X																		
mNIS+7 ^(e)			X	X														X	X	
NIS+7 ^(f)			X	X														X	X	
PND Score and FAP Stage			X ^(g)	X															X	
Skin Punch Biopsy (IENFD and SGNFD) ^(h)				X															X	
mBMI ⁽ⁱ⁾				X															X	
10-meter Walk Test ^(j)			X ^(z)															X	X	
Grip Strength Test ^(k)			X ^(z)															X	X	
Norfolk QOL-DN; COMPASS 31 Questionnaires			X ^(z)																X	
EQ-5D; R-ODS Questionnaires			X ^(z)																X	
Echocardiogram			X ^(z)																X	
NT-proBNP and Troponin I				X															X	
MR Neurography ^(aa)			~EVERY 6 MONTHS FOR STUDY DURATION																	
Pharmacodynamic Assessments ^(l)																				
TTR Protein, Vitamin A, and RBP				X	X		X					X						X	X	
Obtain Blood Sample for Long-term Storage			X	X	X		X					X						X	X	

Onpattro (patisiran)
(continuação)

Procedure	Visit Type	Screening ^(a)	Screening/ Baseline ^(a)	Baseline ^(a)	Predosing	Dosing													9-Month Efficacy Assessment ^(g)	
	Study Day	Day -42 to 0			D0 Predose	D0	D21	D42	D63	D84	D105	D126	D147	D168	D189	D210	D231	D252	D253- D272	
	Study Week	NA			0	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	36-39	
	Windows	NA			0	0	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	NA	
Safety Assessments ^(m)																				
Physical Examination	X																	X		
Weight ⁽ⁿ⁾	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Height	X																			
Vital Signs ^(o)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-Lead ECG ^(p)		X ^(z)									X								X	
Serum Chemistry	X			X					X					X						
Hematology, Urinalysis	X																	X		
Thyroid Function Tests	X																	X		
Coagulation Studies	X																			
Antidrug Antibody Testing ^(q)				X		X					X							X		
Pregnancy Test ^(r)	X																			
Ophthalmology Exam ^(s)		X																X		
Concomitant Medications	X	X	X		X															
Adverse Events					X															
Pharmacokinetic Assessments																				
Plasma PK Sampling ^(t)				X	X	X					X							X		
Urine PK Sampling ^(u)				X		X					X							X		
Other Assessments																				
Pharmacoeconomic Questionnaire		X ^(z)																	X	
C-SSRS Questionnaire		X ^(z)																	X	
Drug Administration																				
Randomization ^(v)				X																
Premedication Administration ^(w)				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Study Drug Administration ^(x)					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 5: Procedimentos de estudo da semana 39 à semana 86/terminação precoce

Procedure	Visit Type	Dosing														18-Month Efficacy Assessment		21-Day Follow-up End of Study ^(a)	56-Day Follow-up ^(a)	Early Withdrawal ^(b)		Follow-up for Patients who Discontinue Treatment but Return at 9 and/or 18 mo ^(c)			
	Study Day	D273	D294	D315	D336	D357	D378	D399	D420	D441	D462	D483	D504	D525	D546	D553-D560	D567	D602	NA	D253-D272	D553-D560				
	Study Week	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	79-80	81	86	NA	36-39	79-80				
	Windows	+3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	NA	±7D	±10D	2D to 7D	±10D	±10D				
Efficacy Assessments																									
mNIS+7 ^(d)																X	X			X	X	X	X	X	X
NIS+7 ^(e)																X	X			X	X	X	X	X	X
PND Score and FAP Stage																X				X		X		X	
Skin Punch Biopsy (IENFD and SGNFD) ^(d)																X				X					
mBMI ^(g)																X				X		X		X	
10-meterWalkTest ^(h)																X	X			X	X				
Grip Strength Test ⁽ⁱ⁾																X	X			X	X				
Norfolk QOL-DN; EQ-5D; R-ODS Disability; COMPASS31 Questionnaires																X				X		X ^(j)		X ^(j)	
Echocardiogram																X				X					
NT-pro BNP and Troponin I																X				X					
MR Neurography ^(x)		~EVERY 6 MONTHS FOR STUDY DURATION																							
Pharmacodynamic Assessments ^(k)																									
TTR Protein, Vitamin A, and RBP		X						X							X	X	X		X		X		X		
Obtain Blood Sample for Long-term Storage		X						X							X	X	X		X						
Safety Assessment ^(l)																									
Physical Examination															X			X	X	X		X		X	
Weight ^(m)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X	
Vital Signs ⁽ⁿ⁾		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				

Onpattro (patisiran)
(continuação)

Procedure	Visit Type	Dosing														18-Month Efficacy Assessment	21-Day Follow-up End of Study ^(a)	56-Day Follow-up ^(a)	Early Withdrawal ^(b)	Follow-up for Patients who Discontinue Treatment but Return at 9 and/or 18 mo ^(c)		
	Study Day	D273	D294	D315	D336	D357	D378	D399	D420	D441	D462	D483	D504	D525	D546	D553-D560	D567	D602	NA	D253-D272	D553-D560	
	Study Week	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	79-80	81	86	NA	36-39	79-80	
	Windows	+3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	±3D	NA	±7D	±10D	2D to 7D	±10D	±10D	
12-Lead ECG ^(o)								X								X			X			
Serum Chemistry							X				X				X			X	X			
Coagulation ^(w)															X							
Hematology, Urinalysis															X				X			
Thyroid Function Tests															X				X			
Antidrug Antibody Testing ^(p)								X							X				X			
Pregnancy Test ^(q)																	X	X	X			
Ophthalmology ^(r)															X							
Concomitant Medications		X																				
Adverse Events		X																				
Pharmacokinetic Assessments																						
Plasma Pharmacokinetic Sampling ^(s)								X							X				X	X	X	
Urine Pharmacokinetic Sampling ^(t)								X							X				X			
Other Assessments																						
Pharmacoeconomic Questionnaire																X			X			
C-SSRS Questionnaire																X			X			
Drug Administration																						
Premedication Administration ^(u)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
Study Drug Administration ^(v)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							
Karnofsky performance status																				X	X	
NYHA class																				X	X	

Fonte: Extraído de referência 2

5.18. A capacidade para a marcha foi avaliada pela pontuação do grau de incapacidade por polineuropatia (*polyneuropathy disability scores*), de acordo com a Tabela 6.

Tabela 6: Pontuação da incapacidade por polineuropatia

Stage	Description
0	No symptoms
I	Sensory disturbances but preserved walking capability
II	Impaired walking capacity but ability to walk without a stick or crutches
IIIA	Walking with the help of one stick or crutch
IIIB	Walking with the help of two sticks or crutches
IV	Confined to a wheelchair or bedridden

Fonte: Extraído de referência 2

5.19. Os estádios de polineuropatia amiloidótica familiar são descritos na Tabela 7.

Tabela 7: Estádios de polineuropatia amiloidótica familiar

Stage	Description
0	No symptoms
I	Unimpaired ambulation; mostly mild sensory, motor, and autonomic neuropathy in the lower limbs
II	Assistance with ambulation required, mostly moderate impairment progression to the lower limbs, upper limbs, and trunk
III	Wheelchair-bound or bedridden; severe sensory, motor, and autonomic involvement of all limbs

Fonte: Extraído de referência 2

5.20. Para avaliar os sintomas autonómicos, os doentes respondiam ao questionário COMPASS 31, que inclui 31 questões, avaliando 6 domínios autonómicos (intolerância ortostática, vasomotor, secreto-motor, gastrintestinal, bexiga, e pupilo-motor).

- 5.21. A qualidade de vida foi avaliada pelo uso do EQ-5D-5L, um instrumento com 5 questões que medem resultados em saúde. A saúde global foi avaliada pelo EQ-VAS.
- 5.22. A força de preensão manual (hand grip strength) foi medida com um dinamómetro. Em cada avaliação foram feitas três determinações por dois avaliadores independentes.

Outcomes

- 5.23. O *outcome* de eficácia primária foi a cicatrização da córnea avaliada às 4 semanas. Os *outcomes* secundários incluíram a cicatrização da córnea avaliada às 8 semanas, a acuidade visual avaliada pela melhor acuidade visual à distância corrigida utilizando as letras ETDRS), a sensibilidade da córnea medida usando o estesiómetro de Cochet-Bonnet, e duração da cicatrização da córnea durante o *follow up*.
- 5.24. O *outcome* de eficácia primária do estudo ALN-TTR02-004 (APOLLO) foi a variação do *Modified Neurological Impairment Score* (mNIS+7). Os *outcomes* secundários incluíram a variação da QVRS com base no questionário *Norfolk QoL-DN*; variação da força motora com base na pontuação da subescala NIS-fraqueza; variação do nível de incapacidade com base na escala *Rasch-built Overall Disability Scale* (R-ODS); variação na velocidade da marcha com base no teste de caminhada de 10 metros; variação do estado nutricional com base no índice de massa corporal modificado (mBMI); variação da sintomatologia autonómica com base no questionário *Composite Autonomic Symptom Score* (COMPASS-31).
- 5.25. O instrumento de avaliação mNIS+7 é uma medida de dano neurológico, composta de 304 pontos, que inclui as seguintes medidas e componentes: exame físico dos membros inferiores, membros superiores, e nervos craneanos, para avaliar a força/fraqueza motora, e determinar as pontuações dos componentes NIS-fraqueza (NIS-W) e NIS-reflexos (NIS-R); medidas eletrofisiológicas da função de fibras nervosas grandes e pequenas para determinar a pontuação do somatório de 5 estudos de condução nervosa (NCS), que incluíram a avaliação do CMAP (*compound muscle action potential*) cubital, SNAP (*sensory nerve action potential*) cubital, SNAP sural, CMAP tibial, e CMAP peroneal; teste sensitivo para determinar a pontuação QST (*quantitative sensory testing*) que inclui pressão ao toque por área de superfície corporal (QST-

BSA_{TP}) e dor ao calor por área de superfície corporal (QST-BSA_{HP}); e função autonómica medida pela pressão arterial postural.

- 5.26. O Norfolk QoL-DN consiste de 5 domínios (intervalo de possíveis pontuações) que incluem: capacidade física/grandes fibras (-4 a 56 pontos), atividades da vida diária (0 a 20 pontos), sintomas (0 a 32 pontos), pequenas fibras (0 a 16 pontos), e autonómico (0 a 12 pontos).

Análise estatística

- 5.27. Para todas as análises de eficácia foi utilizada a população mITT, que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo. As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes randomizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo, sendo analisados de acordo com o tratamento recebido.
- 5.28. Baseado num estudo anterior, estimou-se uma variação do mNIS+7 no grupo placebo de 24±16 pontos ao longo dos 18 meses. Com este pressuposto, estimou-se que seriam necessários 154 doentes para fornecer um poder de 90% (teste T bilateral) para detetar uma diferença média entre tratamentos, no *outcome* primário, de 8,95 pontos (37,5%), a um alfa de 0,05. Assumindo uma taxa de descontinuação prematura de 25% (devido a transplantação hepática ou outros fatores), a amostra necessária para este estudo foi estimada em 200 doentes.
- 5.29. Para controlar para um erro de tipo I, os *endpoints* secundários foram testados pela seguinte ordem hierárquica: questionário Norfolk QOL-DN (pontuação total), pontuação NIS-W, R-ODS, velocidade 10-MWT, mBMI, pontuação total COMPASS 31. Só se uma comparação tinha significado a um nível de significância de 0,05 (bilateral) é que era testada a comparação seguinte.
- 5.30. O método de análise planeado para o *endpoint* primário encontra-se na Tabela 8, e para os *endpoints* secundários encontra-se na Tabela 9.

Tabela 8: método de análise planejado para o endpoint primário

Statistical Method	Analysis Population
Primary analysis: MMRM	mITT
Sensitivity analysis:	mITT
• MI/ANCOVA • PMM • MMRM - including Data Post Alternative Treatment • MMRM - revised mNIS+7 Total Score Using a Different Algorithm to Handle Missing Components	
Other analysis: MMRM	PP
Other analysis: Binary analysis using stratified CMH	mITT

Abbreviations: ANCOVA=ANalysis of CoVariance; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel test; mITT=modified Intent-to-Treat; MI=Multiple Imputation; MMRM=Mixed-effect Model Repeated Measures; PMM=Pattern-Mixture Model; PP=Per Protocol

Tabela 9: método de análise planejado para os endpoints secundários

Endpoint	Statistical Method	Analysis Population	Special Notes
Norfolk QoL-DN total score	Primary analysis: MMRM	mITT	
	Sensitivity analysis:	mITT	
	• MI/ANCOVA • MMRM - including Data Post Alternative Treatment		
	Other analysis: MMRM	PP	
NIS-W	MMRM	mITT	
R-ODS	MMRM	mITT	
10-meter walk test speed	MMRM	mITT	For patients unable to perform the walk, walk speed imputed as 0
mBMI	MMRM	mITT	Measured at baseline, Day 84, Day 189, Day 357, Day 462 and Day 546
COMPASS 31	MMRM	mITT	

Abbreviations: ANCOVA=ANalysis of CoVariance; COMPASS 31=Composite Autonomic Symptom Score 31; mBMI=modified Body Mass Index; mITT=modified Intent-to-Treat; MI=Multiple Imputation; MMRM=Mixed-effect Model Repeated Measures; NIS-W=Neurologic Impairment Score-Weakness; Norfolk QoL-DN=Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy; PMM=Pattern-Mixture Model; PP=Per Protocol; R-ODS= Rasch-built Overall Disability Scale

Fonte: Extraído de referência 2

5.31. As populações analisadas encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10: Populações de análise

Study Population	Statistic	Placebo (N=77)	Patisiran-LNP 0.3 mg/kg (N=148)	Overall (N=225)
Modified Intent-to-treat (mITT)	N (%)	77 (100.0)	148 (100.0)	225 (100.0)
Per-protocol (PP)	N (%)	64 (83.1)	139 (93.9)	203 (90.2)
Safety	N (%)	77 (100.0)	148 (100.0)	225 (100.0)
Pharmacokinetic (PK)	N (%)	0 (0.0)	148 (100.0)	148 (65.8)

Resultados

Fluxo de doentes

- 5.32. Um total de 323 foram avaliados, tendo sido randomizados 225 doentes, 148 a patisiran e 77 a placebo. Todos os doentes randomizados foram tratados com o medicamento de estudo. Um total de 185 doentes (82,2%) completaram o estudo, 92,6% no grupo patisiran e 62,3% no grupo placebo. Uma vez que os doentes que descontinuaram o tratamento podiam permanecer no estudo, o número de doentes que completaram o estudo foi superior ao número de doentes que completaram o tratamento.
- 5.33. O fluxo de doentes encontra-se na Tabela 11.

Tabela 11: Fluxo de doentes

Disposition	Placebo (N=77)	Patisiran- LNP (N=148)	Overall (N=225)
Total number of patients	N (%)		
Randomized	77	148	225
Treated	77 (100.0)	148 (100.0)	225 (100.0)
Completed treatment ^a	48 (62.3)	137 (92.6)	185 (82.2)
Completed study ^b	55 (71.4)	138 (93.2)	193 (85.8)
Discontinuation of treatment	29 (37.7)	11 (7.4)	40 (17.8)
Primary reason for treatment discontinuation			
Adverse event	7 (9.1)	3 (2.0)	10 (4.4)
Death	4 (5.2)	5 (3.4)	9 (4.0)
Progressive Disease ^c	4 (5.2)	1 (0.7)	5 (2.2)
Physician Decision	2 (2.6)	0	2 (0.9)
Protocol deviation	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Withdrawal by subject	12 (15.6)	1 (0.7)	13 (5.8)
Withdrawal from study	22 (28.6)	10 (6.8)	32 (14.2)
Primary reason for study withdrawal			
Adverse Event	6 (7.8)	2 (1.4)	8 (3.6)
Death	4 (5.2)	6 (4.1)	10 (4.4)
Physician decision	1 (1.3)	0	1 (0.4)
Protocol deviation	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Withdrawal by subject	11 (14.3)	1 (0.7)	12 (5.3)
Patients with rapid disease progression^d	6 (7.8)	1 (0.7)	7 (3.1)

Onpattro (patisiran)

Patients who discontinued treatment but completed study	8 (10.4)	1 (0.7)	9 (4.0)
Patients who completed treatment but withdrew from study	1 (1.3)	0	1 (0.4)

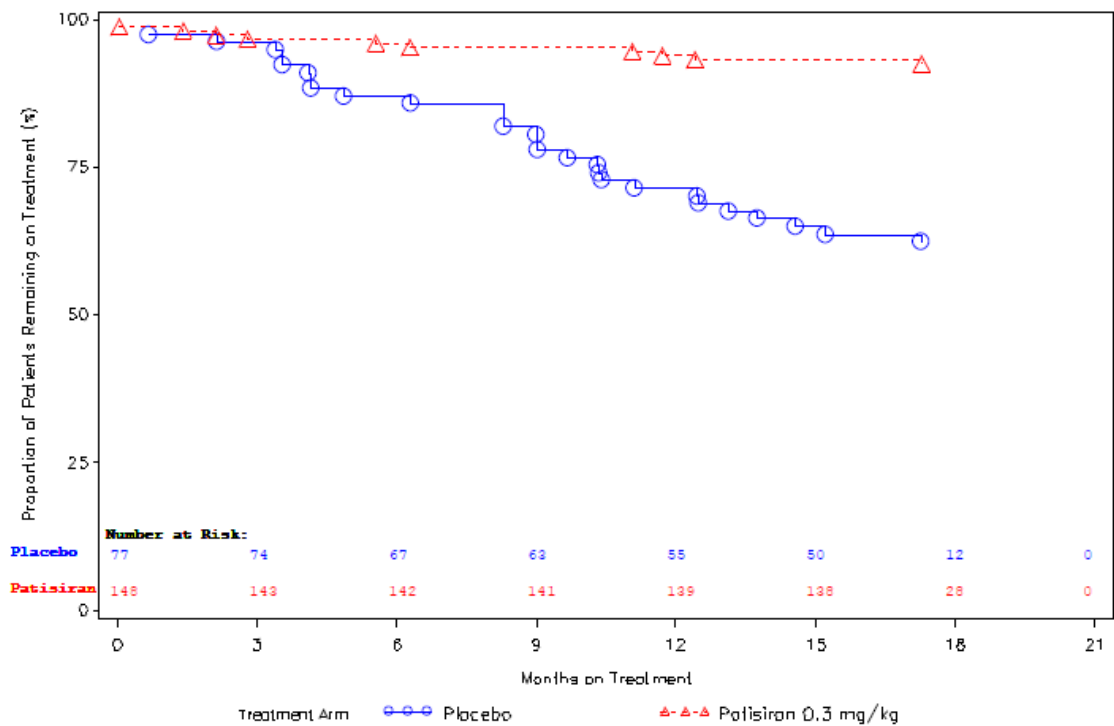
Abbreviations: CRF=case report form, FAP=Familial amyloidotic polyneuropathy; LNP=Lipid nanoparticle.
Note: Percentages for populations, discontinuation, and reasons for discontinuation are based on the number randomized.

- ^a A patient was considered to have completed study treatment if they had completed the drug regimen without permanently stopping treatment prior to the last dose at the Week 78 visit. Patient completion is indicated by the Investigator on the End of Treatment CRF.
- ^b A patient was considered to have completed the study if they completed protocol-specified procedures through the Month 18 efficacy assessment visit (Week 79-80). Patient completion is indicated by the Investigator on the End of Study CRF.
- ^c Patients with rapid disease progression who decided to stop treatment due to this progressive disease.
- ^d Rapid disease progression is defined as patients with a ≥ 24 point increase from baseline in mNIS+7 and a ≥ 1 level increase from baseline in FAP stage at Month 9 as determined by the Clinical Adjudication Committee.

Fonte: Extraído de referência 2

5.34. Globalmente, 40 doentes (17,8%) descontinuaram o tratamento precocemente, 7,4% no grupo patisiran e 37,7% no grupo placebo. A Figura 2 mostra as curvas de Kaplan-Meier do tempo até à descontinuação do tratamento.

Figura 2: Tempo até à descontinuação do tratamento



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

- 5.35. Os doentes no grupo placebo eram em média 2 anos mais velhos do os doentes do grupo placebo. Mais doentes no grupo placebo eram de raça asiática (32,5% vs 18,2%), e mais doentes no grupo patisiran era de raça branca (76,4% vs 64,9%). Basalmente, 53,3% dos doentes (50,6% no grupo placebo, e 54,7% no grupo patisiran) apresentavam polineuropatia em estadio 2.
- 5.36. Globalmente, 52,9% dos doentes (53,2% no grupo placebo, e 52,7% no grupo patisiran) tinham sido previamente tratados com um tetrâmero estabilizador (32,9% com tafamidis, e 20% com diflunisal).
- 5.37. As características basais dos doentes incluídos no estudo estão representadas nas Tabelas 12 e 13.

Tabela 12: Características demográficas da população

Parameter	Statistic	Placebo (N=77)	Patisiran-LNP 0.3 mg/kg (N=148)	Overall (N=225)
Age at Screening (yrs)	N	77	148	225
	Mean	62.2	59.6	60.5
	SD	10.76	11.96	11.61
	Median	63.0	62.0	62.0
	Min, Max	34, 80	24, 83	24, 83
Age (yrs) by Categories				
<65	N (%)	44 (57.1)	86 (58.1)	130 (57.8)
65-74	N (%)	24 (31.2)	53 (35.8)	77 (34.2)
>=75	N (%)	9 (11.7)	9 (6.1)	18 (8.0)
Sex				
Male	N (%)	58 (75.3)	109 (73.6)	167 (74.2)
Female	N (%)	19 (24.7)	39 (26.4)	58 (25.8)

Onpattro (patisiran)

Race				
Asian	N (%)	25 (32.5)	27 (18.2)	52 (23.1)
American Indian or Alaskan Native	N (%)	0	0	0
Black/African or African American	N (%)	1 (1.3)	4 (2.7)	5 (2.2)
White/Caucasian	N (%)	50 (64.9)	113 (76.4)	163 (72.4)
Other	N (%)	0	1 (0.7)	1 (0.4)
More than One Race	N (%)	0	2 (1.4)	2 (0.9)
Missing	N (%)	1 (1.3)	1 (0.7)	2 (0.9)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	N (%)	11 (14.3)	17 (11.5)	28 (12.4)
Not Hispanic or Latino	N (%)	65 (84.4)	130 (87.8)	195 (86.7)
Unknown	N (%)	1 (1.3)	1 (0.7)	2 (0.9)
Region ^a				
North America	N (%)	10 (13.0)	37 (25.0)	47 (20.9)
Western Europe	N (%)	36 (46.8)	62 (41.9)	98 (43.6)
Rest of World	N (%)	31 (40.3)	49 (33.1)	80 (35.6)
Asia	N (%)	21 (27.3)	23 (15.5)	44 (19.6)
Central & South America	N (%)	6 (7.8)	13 (8.8)	19 (8.4)
Eastern Europe	N (%)	4 (5.2)	13 (8.8)	17 (7.6)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 13: Características basais da doença

Parameter	Statistic	Placebo (N=77)	Patisiran-LNP 0.3 mg/kg (N=148)	Overall (N=225)
Years since Diagnosis with hATTR Amyloidosis	N	77	148	225
	Mean	2.60	2.39	2.46
	SD	3.244	3.261	3.249
	Median	1.41	1.34	1.37
	Min, Max	0.0, 16.5	0.0, 21.0	0.0, 21.0
Age at hATTR Amyloidosis Symptom Onset (years)				
<50	N (%)	20 (26.0)	42 (28.4)	62 (27.6)
>=50	N (%)	57 (74.0)	106 (71.6)	163 (72.4)
Baseline NIS ^a				
<50	N (%)	35 (45.5)	62 (41.9)	97 (43.1)
>=50 - <100	N (%)	33 (42.9)	63 (42.6)	96 (42.7)
>=100	N (%)	9 (11.7)	23 (15.5)	32 (14.2)
Missing	N (%)	0	0	0
Polyneuropathy Disability (PND) Score ^a				
I	N (%)	20 (26.0)	36 (24.3)	56 (24.9)
II	N (%)	23 (29.9)	43 (29.1)	66 (29.3)
IIIA	N (%)	22 (28.6)	41 (27.7)	63 (28.0)
IIIB	N (%)	11 (14.3)	28 (18.9)	39 (17.3)
IV ^b	N (%)	1 (1.3)	0	1 (0.4)
Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) Stage ^a				
0	N (%)	0	0	0
I	N (%)	37 (48.1)	67 (45.3)	104 (46.2)
II	N (%)	39 (50.6)	81 (54.7)	120 (53.3)
III	N (%)	1 (1.3)	0	1 (0.4)
Genotype				
V30M	N (%)	40 (51.9)	56 (37.8)	96 (42.7)
non-V30M	N (%)	37 (48.1)	92 (62.2)	129 (57.3)
Genotype Class ^a				
Early onset V30M (<50 years of age at onset)	N (%)	10 (13.0)	13 (8.8)	23 (10.2)

Fonte: Extraído de referência 2

(continuação)

Onpattro (patisiran)

Parameter	Statistic	Placebo (N=77)	Patisiran-LNP 0.3 mg/kg (N=148)	Overall (N=225)
All other mutations (including late onset V30M)	N (%)	67 (87.0)	135 (91.2)	202 (89.8)
Previous Tetramer Stabilizer Use ^a				
No	N (%)	36 (46.8)	70 (47.3)	106 (47.1)
Yes	N (%)	41 (53.2)	78 (52.7)	119 (52.9)
Tafamidis				
	N (%)	27 (35.1)	47 (31.8)	74 (32.9)
Diflunisal				
	N (%)	14 (18.2)	31 (20.9)	45 (20.0)
Time from Discontinuation of Tetramer Stabilizer to Start of Study Drug (days)	Mean	31.4	54.2	46.4
	SD	29.32	124.94	102.94
	Median	22.0	27.0	23.0
	Min, Max	6, 148	4, 1037	4, 1037
Karnofsky Performance Status (KPS)				
60	N (%)	22 (28.6)	49 (33.1)	71 (31.6)
70-80	N (%)	45 (58.4)	80 (54.1)	125 (55.6)
90-100	N (%)	10 (13.0)	19 (12.8)	29 (12.9)
Cardiac Subpopulation ^c				
Yes	N (%)	36 (46.8)	90 (60.8)	126 (56.0)
No	N (%)	41 (53.2)	58 (39.2)	99 (44.0)
New York Heart Association (NYHA) Class				
I	N (%)	40 (51.9)	70 (47.3)	110 (48.9)
II	N (%)	36 (46.8)	77 (52.0)	113 (50.2)
III	N (%)	0	0	0
IV	N (%)	0	0	0
Missing	N (%)	1 (1.3)	1 (0.7)	2 (0.9)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia**Pontuação mNIS+7**

- 5.38. O mNIS+7 é uma medida composta de lesão neurológica, com pontuações entre 0 (sem lesão) e 304 pontos (lesão máxima). Uma redução em relação ao basal é indicativo de redução da lesão neurológica e sugere melhoria na neuropatia.
- 5.39. No grupo placebo, o mNIS+7 aumentou de 74,6 no basal para 101,1 no mês 18 (diferença absoluta: +27,9; diferença média dos mínimos quadrados: 27,96); no grupo patisiran o mNIS+7 diminuiu de 80,9 no basal para 75,1 no mês 18 (diferença absoluta: -4,2; diferença média dos mínimos quadrados: -6,03), com uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de -33,99 (IC95% -39,86 a -28,13; $p = 9,262E-24$). Estes dados podem ser observados na Tabela 14.

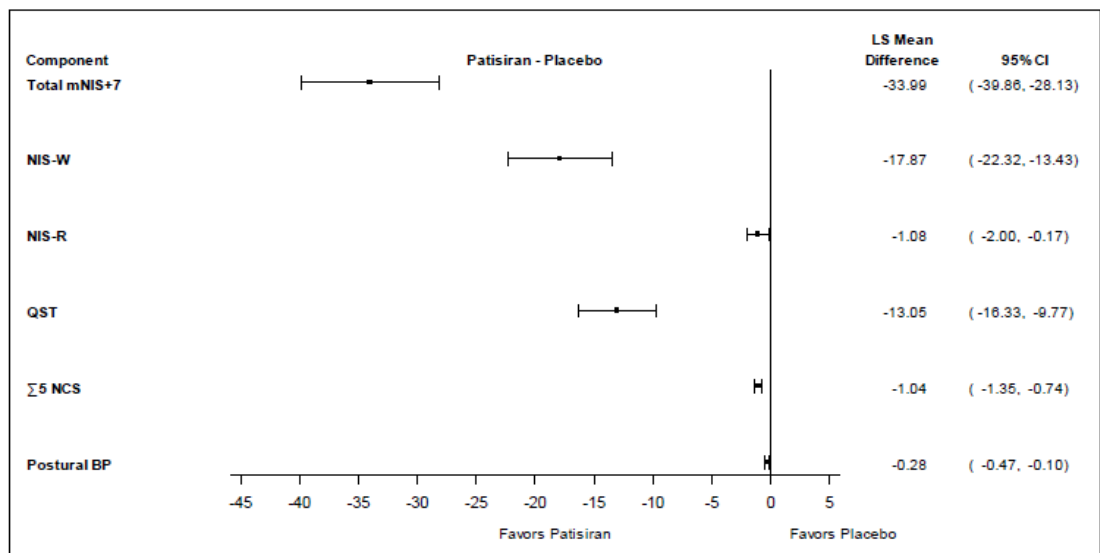
Tabela 14: Variação da pontuação mNIS+7

Visit ^a	Actual/ Change	Statistic ^b	Placebo (N=77)	Patisiran-LNP 0.3 mg/kg (N=148)
Baseline	Actual	N	77	148
		Mean	74.61	80.93
		SD	37.041	41.507
		Median	71.50	76.94
		Min, Max	11.0, 153.5	8.0, 165.0
Month 18	Actual	N	51	137
		Mean	101.09	75.13
		SD	45.35	43.18
		Median	93.88	70.63
		Min, Max	21.5, 190.1	8.0, 198.9
	Change	N	51	137
		Mean	27.90	-4.19
		SEM	3.116	1.553
		Median	26.50	-4.00
		Min, Max	-15.1, 84.3	-49.5, 59.6
		LS Mean (SEM)	27.96 (2.602)	-6.03 (1.739)
		95% CI	22.83, 33.09	-9.46, -2.60
		LS Mean (SEM) Difference (Patisiran - Placebo)	-	-33.99 (2.974)
		95% CI	-	-39.86, -28.13
		p-value	-	9.262E-24

Fonte: Extraído de referência 2

5.40. A variação, entre o basal e o mês 18, dos vários componentes do mNIS+7 encontra-se na Figura 3.

Figura 3: Variação dos componentes do mNIS+7 entre o basal e o mês 18

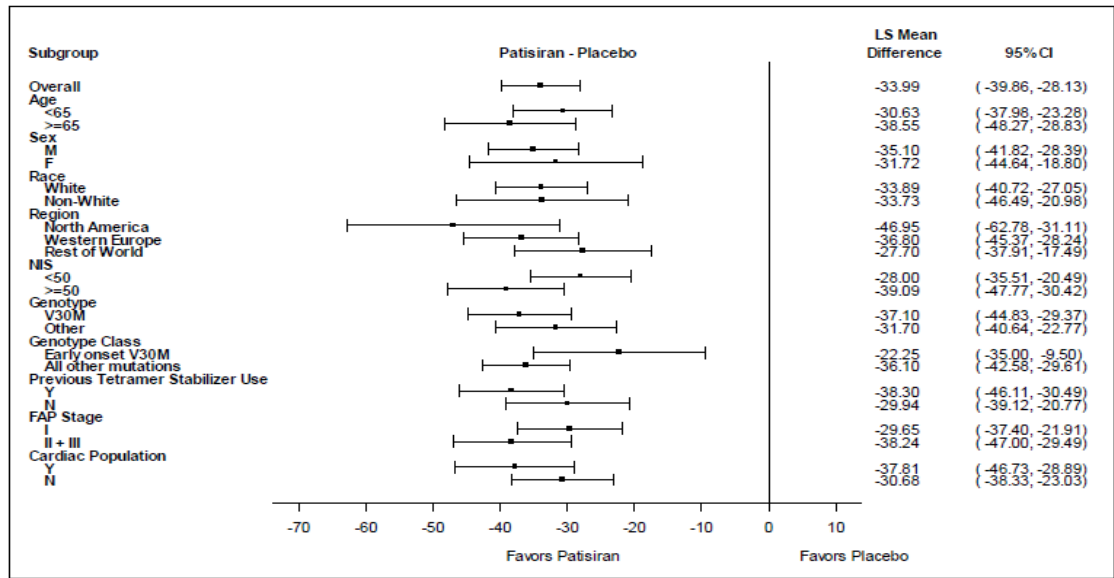


Abbreviations: CI=confidence interval; LS=least squares; mITT=modified intent-to-treat, mNIS + 7=Modified Neurologic Impairment Score + 7; NIS=Neuropathy Impairment Score; NIS-W=NIS Weakness; NIS-R=NIS Reflex; QST=Quantitative Sensory Testing; BP=Blood Pressure; NCS Σ5=Nerve Conduction Studies Sum of Five Attributes

Fonte: Extraído de referência 2

5.41. A diferença entre grupos, avaliado no mês 18, em relação ao mNIS+7 foi observada tanto nos doentes com neuropatia em estadio 1 (-29,65; IC95% -37,40 a -21,91), como nos doentes com neuropatia em estadio 2 (-38,24; IC95% -47,00 a -29,49). Estes dados podem ser observados na Figura 4.

Figura 4: Diferença entre grupos na pontuação do mNIS+7 por modificadores de efeito



Norfolk QoL-DN

- 5.42. Foi avaliada a variação no Norfolk QoL-DN entre o basal e o mês 18, usando o método MMRM. O intervalo de pontuações possíveis varia entre -4 e +136. Uma diminuição na pontuação do Norfolk QoL-DN em relação ao basal significa melhoria na qualidade de vida, e um aumento em relação ao basal representa agravamento da qualidade de vida.
- 5.43. No grupo placebo, o Norfolk QoL-DN aumentou de 55,5 no basal para 71,7 no mês 18 (diferença absoluta: +20,2; diferença média dos mínimos quadrados: 14,4); no grupo patisiran o Norfolk QoL-DN diminuiu de 59,6 no basal para 55,4 no mês 18 (diferença absoluta: -2,6; diferença média dos mínimos quadrados: -6,7), com uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de -21,1 (IC95% -27,2 a -15,0; p= 1,103E-10). Estes dados podem ser observados na Tabela 15.

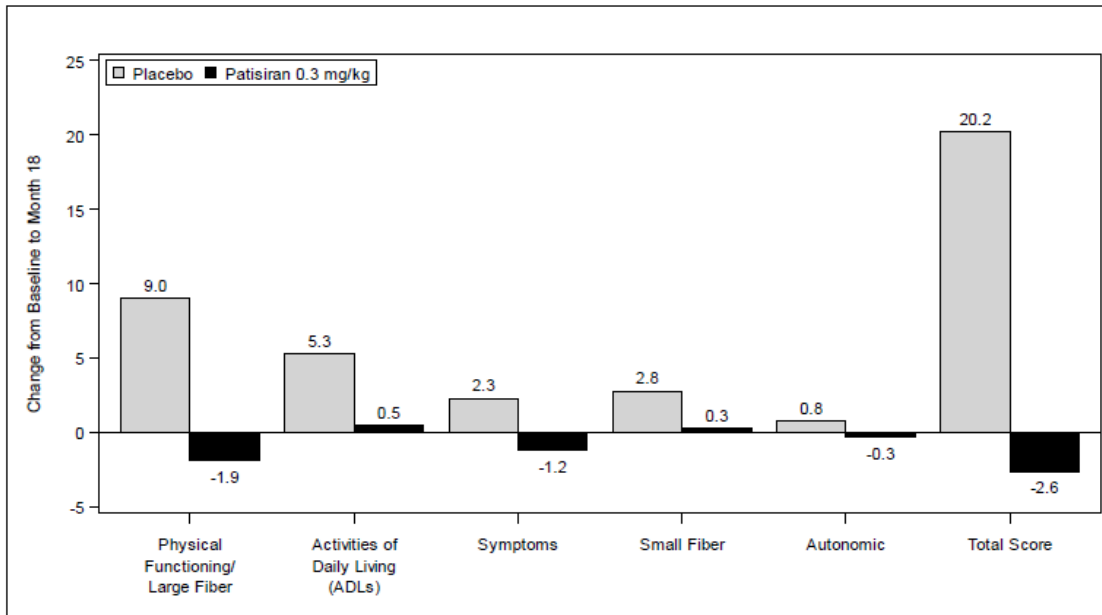
Tabela 15: Variação da pontuação Norfolk QoL-DN

Visit	Actual/ Change	Statistic ^b	Placebo (N=77)	Patisiran-LNP (N=148)
Baseline ^a	Actual	N	76	148
		Mean	55.5	59.6
		SD	24.34	28.18
		Median	53.5	62.0
		Min, Max	8, 111	5, 119
Month 18	Actual	N	49	136
		Mean	71.7	55.4
		SD	29.26	30.62
		Median	76.0	55.0
		Min, Max	5, 114	-1, 121
	Change from baseline	N	48 ^c	136
		Mean	20.2	-2.6
		SEM	3.05	1.82
		Median	17.5	-2.0
		Min, Max	-31, 77	-106, 47
		LS Mean (SEM)	14.4 (2.73)	-6.7 (1.77)
		95% CI	9.0, 19.8	-10.2, -3.3
		LS Mean (SEM) Difference (Patisiran - Placebo)	-	-21.1 (3.10)
		95% CI	-	-27.2, -15.0
		p-value	-	1.103E-10

Fonte: Extraído de referência 2

- 5.44. A variação, entre o basal e o mês 18, nos componentes do Norfolk QoL-DN encontra-se na Figura 5.

Figura 5: Variação da pontuação dos componentes do Norfolk QoL-DN

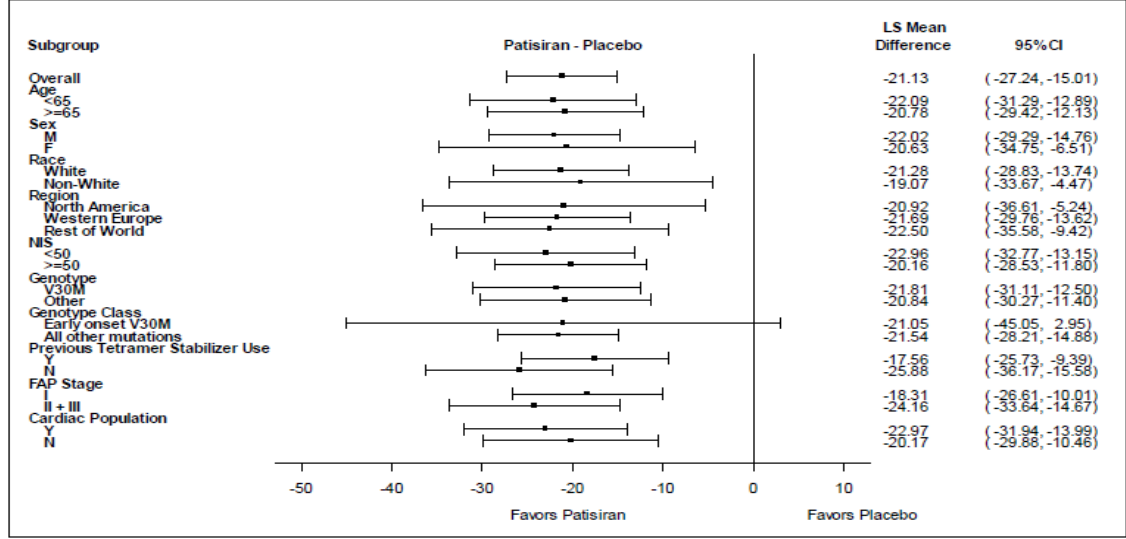


Abbreviations: mITT, =modified intent-to-treat; QoL-DN=Quality of Life-Diabetic Neuropathy.

Fonte: Extraído de referência 2

- 5.45. A variação, entre o basal e o mês 18, no Norfolk QoL-DN foi observada tanto nos doentes com neuropatia em estadio 1 (-18,31; IC95% -26,61 a -10,01), como nos doentes com neuropatia em estadio 2 (-24,16; IC95% -33,64 a -14,67). Estes dados podem ser observados na Figura 6.

Figura 6: Variação da pontuação do Norfolk QoL-DN por modificadores de efeito



NIS-Fraqueza (NIS-W)

- 5.46. O NIS-W é uma medida da força motora, compreendendo os nervos cranianos e avaliações motoras dos membros superiores e inferiores. A pontuação total possível é de 192 pontos. Uma diminuição do NIS-W em relação à pontuação basal representa uma melhoria.
- 5.47. No grupo placebo, o NIS-W aumentou de 29,0 no basal para 46,3 no mês 18 (diferença absoluta: +19,5; diferença média dos mínimos quadrados: 17,9); no grupo patisiran o NIS-W aumentou de 32,7 no basal para 33,7 no mês 18 (diferença absoluta: +1,94; diferença média dos mínimos quadrados: +0,05), com uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de -17,9 (IC95% -22,3 a -13,4; p= 1,40E-13). Estes dados podem ser observados na Tabela 16.

Tabela 16: Variação da pontuação NIS-W

Visit ^a	Actual/ Change	Statistic ^b	Placebo (N=77)	Patisiran-LNP 0.3 mg/kg (N=148)
Baseline	Actual	N	77	148
		Mean	29.03	32.69
		SD	22.950	25.226
		Median	27.50	29.50
		Min, Max	0.0, 79.5	0.0, 103.6
Month 18	Actual	N	51	137
		Mean	46.32	33.72
		SD	31.77	28.34
		Median	45.88	28.00
		Min, Max	0.0, 99.3	0.0, 119.4
	Change	N	51	137
		Mean	19.53	1.94
		SEM	2.473	1.120
		Median	13.25	0.00
		Min, Max	-1.0, 63.4	-31.5, 47.6
		LS Mean (SEM)	17.93 (1.959)	0.05 (1.306)
		95% CI	14.07, 21.79	-2.52, 2.63
		LS Mean (SEM) Difference (Patisiran - Placebo)	-	-17.87 (2.254)
		95% CI	-	-22.32, -13.43
		p-value	-	1.404E-13

Fonte: Extraído de

referência 2

- 5.48. Não existem dados individualizados sobre o efeito do tratamento neste *outcome*, na população com neuropatia em estadio 2.

Escala Rasch-built de Incapacidade Global (R-ODS)

- 5.49. O R-ODS é uma medida reportada pelo doente do grau de incapacidade numa escala de 0 a 48, com 0 representando a maior incapacidade possível e 48 a ausência de qualquer limitação.
- 5.50. No grupo placebo, o R-ODS diminuiu de 29,8 no basal para 21,0 no mês 18 (diferença absoluta: -9,8; diferença média dos mínimos quadrados: -8,9); no grupo patisiran o NIS-W diminuiu de 29,7 no basal para 29,5 no mês 18 (diferença absoluta: -0,8; diferença média dos mínimos

quadrados: 0,0), com uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de +9,0 (IC95% +7,0 a +10,9; $p= 4,066E-16$). Estes dados podem ser observados na Tabela 17.

Tabela 17: Variação da pontuação R-ODS

Visit	Actual/ Change	Statistic ^b	Placebo (N=77)	Patisiran-LNP 0.3 mg/kg (N=148)
Baseline ^a	Actual	N	76	148
		Mean	29.8	29.7
		SD	10.76	11.51
		Median	30.5	29.5
		Min, Max	3, 48	2, 48
Month 18	Actual	N	54	138
		Mean	21.0	29.5
		SD	13.36	12.70
		Median	19.5	31.0
		Min, Max	2, 48	1, 48
	Change	N	54	138
		Mean	-9.8	-0.8
		SEM	1.01	0.57
		Median	-9.5	-1.0
		Min, Max	-23, 6	-20, 27
		LS Mean (SEM)	-8.9 (0.88)	0.0 (0.59)
		95% CI	-10.7, -7.2	-1.1, 1.2
		LS Mean (SEM) Difference (Patisiran - Placebo)	-	9.0 (1.01)
		95% CI	-	7.0, 10.9
		p-value	-	4.066E-16

Fonte: Extraído de referência 2

- 5.51. Não existem dados individualizados sobre o efeito do tratamento neste *outcome*, na população com neuropatia em estadio 2.

O 10-meter Walk Test

- 5.52. O 10-meter Walk Test (10MWT) é uma medida da capacidade de ambulação e de velocidade da marcha. Um aumento na velocidade da marcha em relação ao basal representa uma melhoria.

Onpattro (patisiran)

- 5.53. No grupo placebo, o 10-MWT diminuiu de 0,790 metros por segundo (m/s) no basal para 0,555 m/s no mês 18 (diferença absoluta: -0,260; diferença média dos mínimos quadrados: -0,235); no grupo patisiran o 10-MWT aumentou de 0,795 m/s no basal para 0,845 m/s no mês 18 (diferença absoluta: +0,04; diferença média dos mínimos quadrados: +0,077), com uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de +0,311 (IC95% +0,230 a +0,393; $p=1,875E-12$). Estes dados podem ser observados na Tabela 18.

Tabela 18: Variação da velocidade da marcha (10MWT)

Visit ^a	Actual/ Change	Statistic ^b	Placebo (N=77)	Patisiran-LNP 0.3 mg/kg (N=148)
Baseline	Actual	N	77	147
		Mean	0.790	0.795
		SD	0.3188	0.4009
		Median	0.800	0.765
		Min, Max	0.00, 1.53	0.06, 2.00
Month 18	Actual	N	55	138
		Mean	0.555	0.845
		SD	0.395	0.498
		Median	0.571	0.870
		Min, Max	0.00, 1.68	0.00, 2.18
	Change	N	55	138
		Mean	-0.260	0.040
		SEM	0.0389	0.0225
		Median	-0.259	0.036
		Min, Max	-0.86, 0.50	-1.25, 1.33
		LS Mean (SEM)	-0.235 (0.0358)	0.077 (0.0242)
		95% CI	-0.305, -0.164	0.029, 0.124
		LS Mean (SEM) Difference (Patisiran - Placebo)		0.311 (0.0415)
		95% CI		0.230, 0.393
		p-value		1.875E-12

Fonte: Extraído de referência 2

- 5.54. Não existem dados individualizados sobre o efeito do tratamento neste *outcome*, na população com neuropatia em estadio 2.

Patient-Reported Autonomic Neuropathy Symptoms (COMPASS 31)

- 5.55. O COMPASS 31 é uma medida dos sintomas de neuropatia autonómica. A pontuação varia entre 0 e 100. Uma diminuição do COMPASS 31 em relação ao basal representa uma melhoria nos sintomas de neuropatia autonómica.

- 5.56. No grupo placebo, o COMPASS 31 aumentou de 30,3 no basal para 33,1 no mês 18 (diferença absoluta: +4,55; diferença média dos mínimos quadrados: +2,24); no grupo patisiran o COMPASS 31 diminuiu de 30,6 no basal para 25,6 no mês 18 (diferença absoluta: -4,04; diferença média dos mínimos quadrados: -5,29), com uma diferença entre grupos (média dos mínimos quadrados) de -7,53 (IC95% -11,89 a -3,16; $p=0,0008$). Estes dados podem ser observados na Tabela 19.

Tabela 19: Variação do COMPASS 31

Visit	Actual/ Change	Statistic ^b	Placebo (N=77)	Patisiran-LNP 0.3 mg/kg (N=148)
Baseline ^a	Actual	N	76	146
		Mean	30.31	30.61
		SD	16.366	17.576
		Median	32.13	32.20
		Min, Max	0.0, 69.6	0.0, 72.2
Month 18	Actual	N	54	138
		Mean	33.11	25.61
		SD	17.58	17.05
		Median	34.88	23.43
		Min, Max	2.2, 70.0	0.0, 64.3
	Change	N	53	136
		Mean	4.55	-4.04
		SEM	2.211	1.279
		Median	3.62	-3.44
		Min, Max	-34.8, 35.0	-45.2, 40.6
		LS Mean (SEM)	2.24 (1.940)	-5.29 (1.300)
		95% CI	-1.59, 6.06	-7.85, -2.72
		LS Mean (SEM) Difference (Patisiran - Placebo)		-7.53 (2.213)
		95% CI		-11.89, -3.16
		p-value		0.0008

Fonte: Extraído de referência 2

EuroQOL (EQ-5D e EQ-VAS)

- 5.57. O EuroQOL foi um *endpoint* exploratório. O EQ-5D é uma medida de qualidade de vida reportada pelo doente baseada em 5 dimensões: mobilidade, auto-cuidado, atividade habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. A pontuação total é baseada numa escala de 0 a 1, com 0 indicando o pior, e 1 indicando sem deterioração.
- 5.58. O EQ-VAS é uma medida da saúde global avaliada pelo próprio doente, que é avaliada numa escala de 0 (pior saúde possível) a 100 (melhor saúde possível).
- 5.59. Os dados de qualidade de vida encontram-se expressos na Tabela 20.

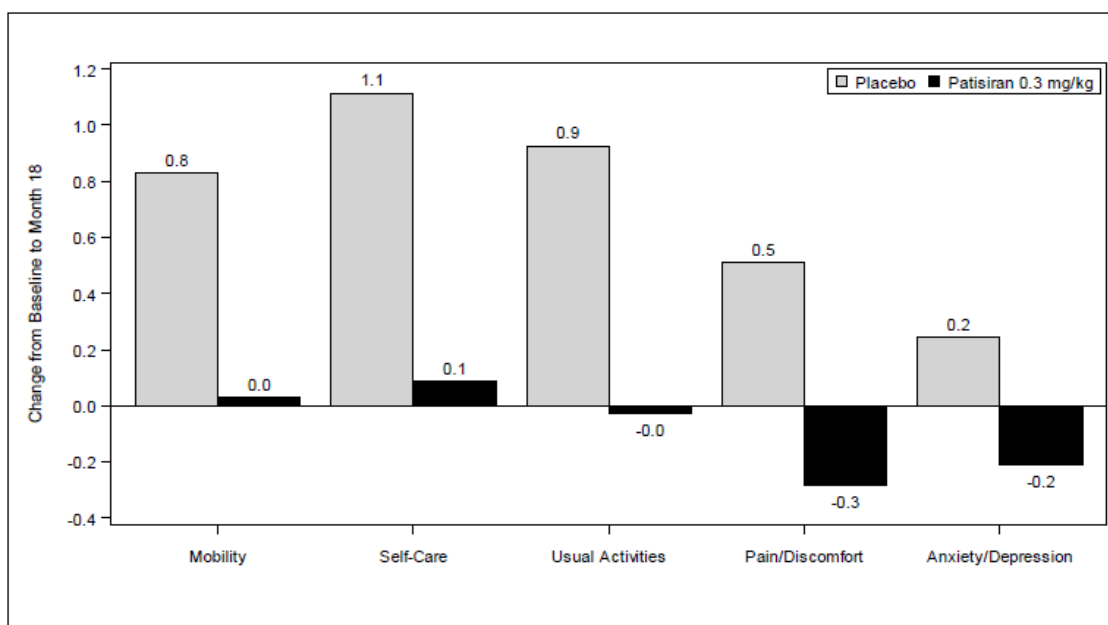
Tabela 20: Variação da Qualidade de Vida (EQ-5D e EQ-VAS)

Visit	Actual/ Change	Statistic ^b	EQ-5D		EQ-VAS	
			Placebo (N=77)	Patisiran 0.3 mg/kg (N=148)	Placebo (N=77)	Patisiran 0.3 mg/kg (N=148)
Baseline ^a	Actual	N	76	148	76	148
		Mean	0.65	0.62	54.6	55.7
		SD	0.17	0.18	17.97	19.98
		Median	0.66	0.65	50.00	57.50
		Min, Max	0.18, 1.0	0.13, 0.88	10, 90	5, 92
Month 18	Actual	N	56	138	56	138
		Mean	0.47	0.64	47.8	57.0
		SD	0.24	0.22	20.73	21.55
		Median	0.47	0.68	50.00	60.00
		Min, Max	0.03, 0.88	-0.11, 1.00	5, 90	0, 100
	Change	N	55	138	55	138
		Mean	-0.20	0.01	-9.4	0.10
		SEM	0.03	0.01	2.59	1.51
		Median	-0.18	0.00	-10.0	0.00
		Min, Max	-0.63, 0.15	-0.54, 0.51	-60, 30	-45, 55
		LS Mean (SEM)	-0.17 (0.02)	0.03 (0.02)	-7.1 (2.32)	2.4 (1.55)
		95% CI	-0.21, -0.12	-0.00, 0.059	-11.7, -2.5	-0.60, 5.50
		LS Mean (SEM) Difference (Patisiran - Placebo)	-	0.20 (0.03)	-	9.5 (2.65)
		95% CI	-	0.15, 0.25	-	4.30, 14.80

Fonte: Extraído de referência 2

- 5.60. A variação, entre o basal e o mês 18, em cada uma das 5 dimensões do EQ-5D está representada na Figura 7.

Figura 7: Variação de cada uma das 5 dimensões do EQ-5D por grupo de tratamento



Fonte: Extraído de referência 2

Segurança

- 5.61. Observaram-se eventos adversos em 75/77 doentes (97,4%) no grupo placebo, e em 143/148 doentes (96,5%) no grupo patisiran.
- 5.62. Observaram-se eventos adversos graves em 28/77 doentes (36,4%) no grupo placebo, e em 42/148 doentes (28,4%) no grupo patisiran.
- 5.63. Interromperam o tratamento por eventos adversos 11/77 doentes (14,3%) no grupo placebo, e em 7/148 doentes (4,7%) no grupo patisiran.
- 5.64. Os eventos adversos mais frequentes são apresentados na Tabela 21.

Tabela 21: Eventos adversos mais frequentes ($\geq 10\%$)

Preferred Term	Number of Patients (%) ^a /Events ^b	
	Placebo (N=77)	Patisiran-LNP 0.3 mg/kg (N=148)
At Least 1 AE	75 (97.4)/1231	143 (96.6)/2078
Diarrhoea	29 (37.7)/95	55 (37.2)/165
Oedema peripheral	17 (22.1)/35	44 (29.7)/69
Infusion related reaction	7 (9.1)/79	28 (18.9)/145
Fall	22 (28.6)/43	25 (16.9)/47
Constipation	13 (16.9)/19	22 (14.9)/29
Nausea	16 (20.8)/22	22 (14.9)/50
Dizziness	11 (14.3)/37	19 (12.8)/24
Urinary tract infection	14 (18.2)/23	19 (12.8)/40
Fatigue	8 (10.4)/18	18 (12.2)/27
Headache	9 (11.7)/10	16 (10.8)/25
Cough	9 (11.7)/11	15 (10.1)/18
Insomnia	7 (9.1)/12	15 (10.1)/24
Nasopharyngitis	6 (7.8)/11	15 (10.1)/26
Vomiting	8 (10.4)/30	15 (10.1)/21
Asthenia	9 (11.7)/15	14 (9.5)/25
Pain in extremity	8 (10.4)/12	10 (6.8)/13
Muscular weakness	11 (14.3)/17	5 (3.4)/8
Anaemia	8 (10.4)/12	3 (2.0)/3
Syncope	8 (10.4)/9	3 (2.0)/3

Fonte: Extraído de referência 2

Revisão sistemática³ para avaliar a eficácia comparativa de patisiran versus tafamidis na amiloidose hereditária mediada por transtirretina, com polineuropatia

Desenho de estudo

- 5.65. A empresa submeteu uma revisão sistemática³ que teve por objetivo identificar estudos randomizados que avaliassem a eficácia de tafamidis em doentes com amiloidose mediada por transtirretina, com polineuropatia.

- 5.66. Foram pesquisadas as bases de dados Medline, Embase, Cochrane Library, e EconLit. As pesquisas na Medline e Embase foram efetuadas a 19 de abril de 2017. Não são referidos os períodos a que se refere a pesquisa. Foram ainda pesquisados os proceedings de 2015 e 2016 das seguintes reuniões: International Symposium on Amyloidosis, European Congress on Hereditary ATTR Amyloidosis, Congress of the European Academy of Neurology, American Neurological Association's Annual Meeting, American Academy of Neurology Annual Meeting, e Peripheral Nerve Society Annual Meeting.

CrITÉRIOS de inclusão de estudos

- 5.67. Os estudos para serem elegíveis tinham de incluir pelo menos 80% de doentes com amiloidose mediada por transtirretina com polineuropatia. Apenas foram incluídos estudos randomizados comparando tafamidis com placebo, que avaliassem eficácia e qualidade de vida. Os critérios para pesquisa de estudos encontram-se na Tabela 22.

Tabela 22: Critérios de pesquisa de estudos (PICO)

Criteria	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Studies with populations or subgroups enrolling at least 80% patients per treatment arm with hATTR amyloidosis with polyneuropathy, also known as FAP	- Studies with populations that are not hATTR amyloidosis (such as wild type ATTR amyloidosis) - Studies with populations with fewer than 80% of patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy.
Interventions	Tafamidis	Other interventions
Comparators	Any	Alternate tafamidis doses (i.e., dose-finding studies with no other comparator)
Outcomes	Efficacy and patient-reported outcomes	Pharmacodynamics/pharmacodynamics studies or non-clinical outcomes
Study Design	RCTs	- Open-label extensions - Studies other than RCTs - Letters, literature reviews, expert opinion articles, etc.

Abbreviations: ATTR = transthyretin-mediated amyloidosis; FAP = familial amyloidotic polyneuropathy; hATTR amyloidosis = hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; RCT = randomized controlled trial

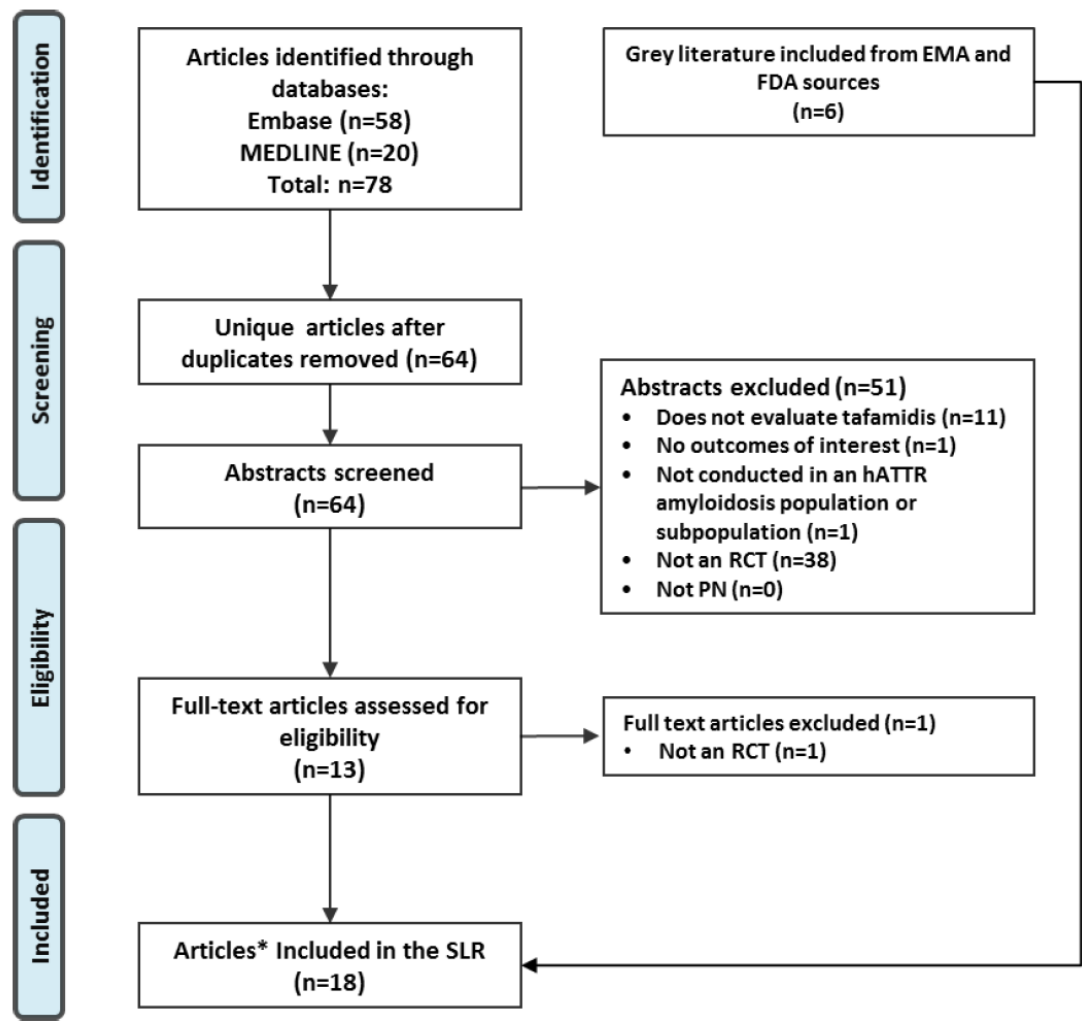
Fluxo de estudos

- 5.68. Foram identificados 78 abstracts. Após revisão de abstracts e de artigos completos, foram identificados 18 estudos. Todos os artigos referiam-se ao estudo Fx-005, um estudo de fase II/III com tafamidis. Do total, 7 citações eram relatórios de agência de avaliação de tecnologias de

saúde, 5 citações eram artigos de revisão, e 4 citações eram análises *post hoc* do estudo Fx-005, tendo sido incluídas 2 publicações do mesmo estudo (Fx-005) na análise.

5.69. O fluxo de estudos encontra-se na Figura 8.

Figura 8: Fluxo de estudos



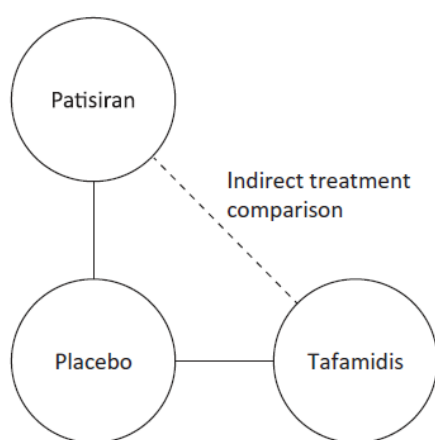
*Including 6 documents from the grey literature

Fonte: Extraído de referência 3

Análise estatística

- 5.70. As comparações indiretas foram realizadas utilizando o método de Bucher. Estavam disponíveis dados dos dois estudos em relação aos *outcomes* NIS-LL (*Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*), Norfolk QoL-DN, e mBMI.
- 5.71. No caso dos *outcomes* variação média do NIS-LL (*Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*), e variação no Norfolk QoL-DN, os efeitos do tratamento com patisiran e tafamidis foram comparados utilizando a variação média dos mínimos quadrados entre o basal e o mês 18. No caso do *outcome* resposta NIS-LL, os efeitos dos tratamentos foram comparados utilizando o *odds ratio*.
- 5.72. Devido a desequilíbrios basais nas populações Fx-005 em relação ao *outcome* NIS-LL, foram usados preferencialmente dados ajustados de análises *post hoc*. Assim, os valores ajustados para o Norfolk QoL-DN, mBMI, e resposta NIS-LL, foram retirados da publicação primária, enquanto para a variação média do NIS-LL usaram-se dados ajustados de uma análise *post-hoc*.
- 5.73. O *outcome* NIS-LL foi retirado do componente NIS do NIS+7 do estudo ALN-TTR02-004. Foram realizadas análises *post-hoc* do estudo ALN-TTR02-004 para calcular a variação do NIS-LL e a resposta NIS-LL.
- 5.74. A “rede” de evidência está representada na Figura 9.

Figura 9: “Rede” de evidência



Fonte: Extraído de referência 3

Resultados

Características dos estudos incluídos na comparação indireta

- 5.75. Ambos os estudos tiveram a duração de 18 meses e avaliaram doentes com amiloidose familiar mediada por transtirretina com neuropatia periférica. O estudo ALN-TTR02-004 incluiu doentes com qualquer mutação TTR, enquanto o estudo Fx-005 apenas incluiu doentes com mutação V30M TTR. As características dos estudos incluídos na comparação indireta encontram-se na Tabela 23.

Tabela 23: Características dos estudos incluídos na comparação indireta

	APOLLO (patisiran-LNP)	Fx-005 (tafamidis)
N	225	125*
Duration	18 months	18 months
Comparator	Placebo	Placebo
Geography	France: 16%	France: 7%
	Spain: 8%	Spain: 2%
	Germany: 7%	Germany: 5%
	Portugal: 4%	Portugal: 61% (58% of whole study population from one site)
	Sweden: 4%	Sweden: 8%
	Brazil: 1%	Brazil: 10%
	Argentina: <1%	Argentina: 8%
	Others: US: 19%; Taiwan: 8%; Japan: 7%; Mexico: 7%; South Korea: 4%; Bulgaria: 4%; Italy: 4%; Canada 2%; Cyprus: 2%; the Netherlands: <1%; United Kingdom: <1%	0%
Age	Mean ~ 60.5 years	Mean ~40 years
Gender	~ 74.2% men	~50% men
TTR mutation	Val30Met (42.7%) & non-Val30Met (57.3%)	Val30Met only
FAP stage	Stages 1 and 2 (one Stage 3 patient at time of study entry)	Stage 1 only
Baseline NIS-LL	Mean (SD) 36.01 (18.06) in total population Stage 1: 22.27 (12.91)	Mean (SD) 8.4 (11.4)–11.4 (13.54) among arms
Prior therapy	53% with previous tetramer stabilizer use	No previous tetramer stabilizer use
mBMI	Mean (Range): 976.6 (522–1508)	Mean (SD): 1004.6 (165.20)– 1011.5 (212.92) among arms
Disease duration	Mean (min, max) months: 29.52 (0, 252)	Mean (SD) months: 34.7 (32.88)–47.0 (48.4) among arms

Fonte: Extraído de referência 3

Características basais dos doentes

5.76. Os doentes incluídos no estudo Fx-005 eram mais novos do que os doentes incluídos no estudo ALN-TTR02-004 (39,8 vs 59,6 anos). Mais doentes no estudo ALN-TTR02-004 eram do sexo masculino (73,6 vs 50%). A totalidade dos doentes incluídos no estudo Fx-005 apresentava neuropatia estadio 1 (100 vs 45,3%). As características basais dos doentes encontram-se na Tabela 24.

Tabela 24: Características basais dos doentes

	Patisiran APOLLO (n = 225)	Tafamidis Fx-005 (n = 125)
Age, mean (years)		
Treatment arm	59.6	39.8
Placebo arm	62.2	38.4
Sex, male (%)		
Treatment arm	73.6	50.0
Placebo arm	75.3	42.6
V30M (%)		
Treatment arm	37.8	100.0
Placebo arm	51.9	100.0
Disease duration, mean (SD) (months)		
Treatment arm	28.7 (39.1)	47.0 (48.4)
Placebo arm	31.2 (38.9)	34.7 (32.9)
FAP Stage 1 patients (%)		
Treatment arm	45.3	100.0 ^a
Placebo arm	48.1	100.0 ^a
FAP Stage 2 patients (%)		
Treatment arm	54.7	0
Placebo arm	50.6	0
FAP Stage 3 patients (%)		
Treatment arm	0.0	0.0
Placebo arm	1.3	0.0
Prior hATTR amyloidosis pharmacotherapy (%)		
Treatment arm	52.7	0.0
Placebo arm	53.2	0.0

^aPresumed figure based on: Tafamidis for Transthyretin Familial Polyneuropathy (TTR-FAP): Evidence Review Group assessment of manufacturer submission for the Advisory Group for National Specialised Services, 2013.
FAP: familial amyloidotic polyneuropathy; hATTR amyloidosis: hereditary transthyretin-mediated amyloidosis; SD: standard deviation; V30M: valine to methionine mutation at amino acid 30.

Fonte: Extraído de referência 3

5.77. Observaram-se diferenças significativas, entre tafamidis e patisiran, nas pontuações basais do NIS-LL (8,4 vs 23), e Norfolk QoL-DN (27,3 vs 45,5). Estes dados podem ser observados na Tabela 25.

Tabela 25: medidas basais de neuropatia e QoL

Trial	Population	Treatment	Sample Size	NIS-LL Mean (SD)	Norfolk QoL-DN Mean (SD)	mBMI Mean (SD)
Fx-005	ITT population	Tafamidis	64	8.4 (11.40)	27.3 (24.17)	1004.6 (165.20)
		Placebo	61	11.4 (13.54)	30.8 (26.7)	1011.5 (212.92)
APOLLO	Patients with FAP Stage 1 disease	Patisiran-LNP	67	23.04 [13.531]	45.5 [26.97]	1021.4 [179.83]
		Placebo	37	20.88 [11.748]	43.7 [21.17]	1027.4 [218.96]
	mITT	Patisiran-LNP	148	36.79 [18.201]	59.6 [28.18]	969.7 [210.45]
		Placebo	77*	34.79 [17.831]	55.5 [24.34]	989.9 [214.19]
	Patients with FAP Stage 1 disease & Val30Met	Patisiran-LNP	24	29.03 [13.584]	51.4 [29.44]	1066.2 [164.08]
		Placebo	20	23.22 [13.497]	38.8 [18.71]	1046.6 [237.34]
	Patients with FAP Stage 1 disease & treatment-naïve	Patisiran-LNP	31	23.13 [13.506]	49.4 [29.42]	1049.4 [214.29]
		Placebo	17	15.66 [9.021]	43.4 [21.54]	1039.0 [249.76]

Abbreviations: FAP = familial amyloidotic polyneuropathy; ITT = Intention-to-treat; LNP = lipid nanoparticle; mBMI = modified body mass index; mITT = modified intent-to-treat population; NIS-LL = Neuropathy Impairment Score – Lower Limb; Norfolk QoL-DN = Norfolk Quality of Life – Diabetic Neuropathy Questionnaire; SD= standard deviation; Val30Met = Valine to Methionine mutation at amino acid 30

* 76 of 77 patients had available baseline data for Norfolk QoL-DN

Fonte: Extraído de referência 3

Eficácia

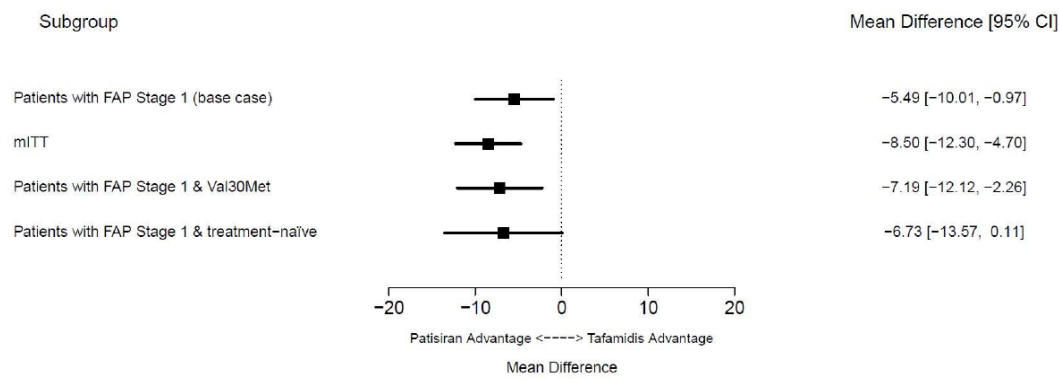
- 5.78. Na comparação indireta, apenas foram incluídos os doentes com neuropatia em estadio 1 incluídos no estudo ALN-TTR02-004 (foram excluídos os doentes com neuropatia em estadio 2).

Variação na pontuação NIS-LL

- 5.79. Globalmente (na população com neuropatia em estadio 1), a diferença entre grupos na variação média (mínimos quadrados) na pontuação NIS-LL, entre o basal e o mês 18, foi de -5,49 (IC95% -10,01 a -0,97). Na população não previamente tratada, a diferença entre grupos na variação média (mínimos quadrados) na pontuação NIS-LL, entre o basal e o mês 18, foi de -6,73 (IC95% -13,5 a 0,11).

5.80. Estes dados podem ser observados na Figura 10.

Figura 10: Comparação indireta entre patisiran e tafamidis (outcome: NIS-LL)



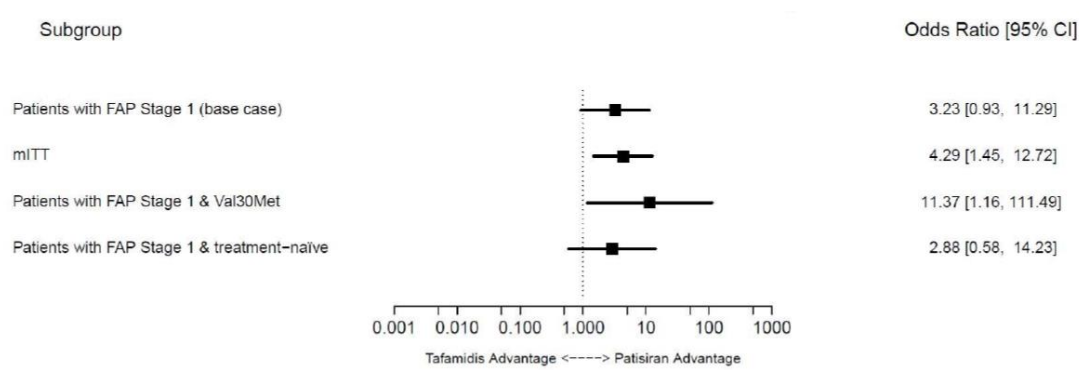
Fonte: Extraído de referência 3

Variação na resposta NIS-LL

5.81. Globalmente (na população com neuropatia em estadio 1), a diferença entre grupos na resposta NIS-LL, entre o basal e o mês 18, foi um *odds ratio* de 3,23 (IC95% 0,93 a 11,29). Na população não previamente tratada, a diferença entre grupos na resposta NIS-LL, entre o basal e o mês 18, foi um *odds ratio* de 2,88 (IC95% -0,58 a 14,23).

5.82. Estes dados podem ser observados na Figura 11.

Figura 11: Comparação indireta entre patisiran e tafamidis (outcome: resposta NIS-LL)

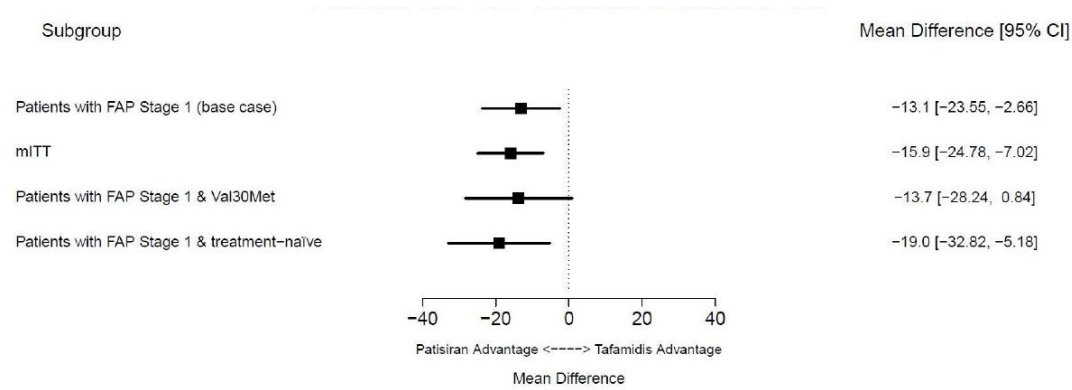


Fonte: Extraído de referência 3

Norfolk QoL-DN

- 5.83. Globalmente (neuropatia em estadio 1), a diferença entre grupos na variação média (mínimos quadrados) na pontuação Norfolk QoL-DN, entre o basal e o mês 18, foi de -13,10 (IC95% -23,55 a -2,66). Na população não previamente tratada, a diferença entre grupos na variação média (mínimos quadrados) na pontuação Norfolk QoL-DN, entre o basal e o mês 18, foi de -19,00 (IC95% -32,82 a -5,18).
- 5.84. Estes dados podem ser observados na Figura 12.

Figura 12: Comparação indireta entre patisiran e tafamidis (outcome: Norfolk QoL-DN)



Fonte: Extraído de referência 3

Segurança

- 5.85. Não foram comparados *outcomes* de segurança, nesta comparação indireta. Uma comparação naïve entre tafamidis e patisiran sugeriu que o patisiran pode estar associado a maior incidência de eventos adversos graves. Esta conclusão deve ser interpretada com cuidado.
- 5.86. Estes dados podem ser observados na Tabela 26.

Tabela 26: Segurança (comparação naïve)

Patients, %	APOLLO		Fx-005	
	Patisiran arm	Placebo arm	Tafamidis arm	Placebo arm
Any AE	96.6	97.4	92.3	96.8
Any SAE	36.5	40.3	9.2	7.9
AE leading to discontinuation	4.7	14.3	6.2	4.8
Deaths	4.7	7.8	3.1	4.8

AE: adverse event; SAE: serious adverse event.

Fonte: Extraído de referência 3

6. Avaliação da evidência por *outcome*

6.1. O benefício adicional da patisiran foi depois analisado para cada *outcome*.

Adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 1, não previamente tratados (subpopulação 1)

Neuropatia

- 6.2. A evidência que permite avaliar o benefício adicional de patisiran em comparação com tafamidis em relação à neuropatia na subpopulação 1, é o estudo de comparação indireta.
- 6.3. Em relação à neuropatia avaliada pelo NIS-LL, existe sugestão de que o patisiran pode ter benefício adicional em comparação com tafamidis. Contudo, esta conclusão está associada a elevado grau de incerteza. Globalmente (na população com neuropatia em estadio 1, previamente tratada ou não tratada), a diferença entre grupos na variação média (mínimos quadrados) na pontuação NIS-LL, entre o basal e o mês 18, foi de -5,49 (IC95% -10,01 a -0,97). Este resultado sofre de imprecisão. Na população não previamente tratada (subpopulação 1), a diferença entre grupos na variação média (mínimos quadrados) na pontuação NIS-LL, entre o basal e o mês 18, foi de -6,73 (IC95% -13,5 a 0,11), não tendo atingido o significado estatístico.
- 6.4. Em relação à neuropatia avaliada pela resposta NIS-LL, o patisiran não mostrou ter benefício adicional em comparação com tafamidis. Globalmente (na população com neuropatia em estadio 1), a diferença entre grupos na resposta NIS-LL, entre o basal e o mês 18, foi um *odds ratio* de 3,23 (IC95% 0,93 a 11,29), ou seja, sem significado estatístico. Na população não previamente tratada (subpopulação 1), a diferença entre grupos na resposta NIS-LL, entre o

basal e o mês 18, foi um *odds ratio* de 2,88 (IC95% -0,58 a 14,23), não tendo também significado estatístico.

- 6.5. Assim, em relação ao *outcome* “neuropatia”, o benefício adicional do patisiran em comparação com tafamidis está associado a elevado grau de incerteza, não sendo possível quantificar a magnitude do efeito do tratamento.

Qualidade de vida

- 6.6. A evidência que permite avaliar o benefício adicional de patisiran em comparação com tafamidis em relação à qualidade de vida na subpopulação 1, é o estudo de comparação indireta de Planté-Bordeneuve e colaboradores.
- 6.7. Existe sugestão de que o patisiran pode estar associado a melhor qualidade de vida, em comparação com o tafamidis, utilizando o Norfolk QoL-DN.
- 6.8. Globalmente (neuropatia em estadio 1), a diferença entre grupos na variação média (mínimos quadrados) na pontuação Norfolk QoL-DN, entre o basal e o mês 18, foi de -13,10 (IC95% -23,55 a -2,66). Na população não previamente tratada (subpopulação 1), a diferença entre grupos na variação média (mínimos quadrados) na pontuação Norfolk QoL-DN, entre o basal e o mês 18, foi de -19,00 (IC95% -32,82 a -5,18), um resultado que sofre de imprecisão.
- 6.9. Assim, em relação ao *outcome* “qualidade de vida”, o benefício adicional do patisiran em comparação com tafamidis está associado a elevado grau de incerteza, não sendo possível quantificar a magnitude do efeito do tratamento.

Capacidade para a marcha

- 6.10. Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “capacidade para a marcha”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Variação nos exames eletrofisiológicos

- 6.11. Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “variação nos exames eletrofisiológicos”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Utilização de recursos de saúde

- 6.12. Não foram submetidos dados em relação ao *outcome* “utilização de recursos de saúde”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Necessidade de apoio de terceiros para as AVD

- 6.13. Não foram submetidos dados em relação ao *outcome* “necessidade de apoio de terceiros para as AVD”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Capacidade para desempenho das AVD

- 6.14. Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “capacidade de desempenho das AVD”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Mortalidade

- 6.15. Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “mortalidade”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Eventos adversos

- 6.16. Apenas foi submetida uma comparação indireta naïve. Não foram submetidos dados comparativos (ancorados) em relação ao *outcome* “eventos adversos”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Eventos adversos graves

- 6.17. Apenas foi submetida uma comparação indireta naïve. Não foram submetidos dados comparativos (ancorados) em relação ao *outcome* “eventos adversos graves”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Acresce que a incidência de eventos adversos graves nos grupos placebo do estudo ALN-TTR02-004 (40,3%) e do estudo Fx-005 (7,9%) foi muito diferente, sugerindo que as populações dos dois estudos podem não ser semelhantes, e levantando incerteza sobre se é apropriado fazer esta comparação (tafamidis vs patisiran) na subpopulação 1.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

- 6.18. Apenas foi submetida uma comparação indireta naïve. Não foram submetidos dados comparativos (ancorados) em relação ao *outcome* “descontinuação de tratamento por eventos adversos”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*. Acresce que a incidência de descontinuação de tratamento por eventos adversos nos grupos placebo do estudo ALN-TTR02-004 (14,3%) e do estudo Fx-005 (4,8%) foi muito diferente, sugerindo que as populações dos dois estudos podem não ser semelhantes, e levantando incerteza sobre se é apropriado fazer esta comparação (tafamidis vs patisiran) na subpopulação 1.

Adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 1, com progressão da doença com tafamidis (subpopulação 2)

- 6.19. Não foi submetida qualquer evidência que permitisse avaliar esta subpopulação, pelo que não foi possível avaliar como é que o patisiran se compara com tratamento de suporte, e com transplante hepático na subpopulação 2.

Adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 2, (subpopulação 3)

Neuropatia

- 6.20. A evidência que permite avaliar o benefício adicional de patisiran em comparação com tratamento de suporte em relação ao *outcome* “neuropatia” na subpopulação 3, é uma análise de subgrupos do estudo ALN-TTR02-004, uma vez que este estudo incluiu doentes com neuropatia em estadio 1 e em estadio 2.
- 6.21. O parâmetro utilizado foi o mNIS+7 que é uma medida composta de lesão neurológica, com pontuações entre 0 (sem lesão) e 304 pontos (lesão máxima). Uma redução em relação ao basal é indicativo de redução da lesão neurológica e sugere melhoria na neuropatia.
- 6.22. Utilizando o mNIS+7, nos doentes com neuropatia em estadio 2, existe indicação de que o patisiran apresenta benefício adicional em relação ao tratamento de suporte, mas a magnitude do efeito não é quantificável. A diferença entre grupos, avaliada no mês 18, em relação ao mNIS+7, foi de -38,24 (IC95% -47,00 a -29,49).

Qualidade de vida

- 6.23. A evidência que permite avaliar o benefício adicional de patisiran em comparação com tratamento de suporte em relação à qualidade de vida na subpopulação 3, é uma análise de subgrupos do estudo ALN-TTR02-004, uma vez que este estudo incluiu doentes com neuropatia em estadio 1 e em estadio 2.
- 6.24. O parâmetro utilizado foi o Norfolk QoL-DN. O intervalo de pontuações possíveis varia entre -4 e +136. Uma diminuição na pontuação do Norfolk QoL-DN em relação ao basal significa melhoria na qualidade de vida, e um aumento em relação ao basal representa agravamento da qualidade de vida.
- 6.25. Utilizando o Norfolk QoL-DN, nos doentes com neuropatia em estadio 2, existe indicação de que o patisiran apresenta benefício adicional em relação ao tratamento de suporte, mas a magnitude

do efeito não é quantificável. A diferença entre grupos, avaliada no mês 18, em relação ao Norfolk QoL-DN, foi de -24,16 (IC95% -33,64 a -14,67).

Capacidade para a marcha

- 6.26. Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “capacidade para a marcha”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Variação nos exames eletrofisiológicos

- 6.27. Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “variação nos exames eletrofisiológicos”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Utilização de recursos de saúde

- 6.28. Não foram submetidos dados em relação ao *outcome* “utilização de recursos de saúde”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Necessidade de apoio de terceiros para as AVD

- 6.29. Não foram submetidos dados em relação ao *outcome* “necessidade de apoio de terceiros para as AVD”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Capacidade para desempenho das AVD

- 6.30. Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “capacidade de desempenho das AVD”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Mortalidade

- 6.31. Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “mortalidade”, pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Eventos adversos

- 6.32. Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “eventos adversos”, na população de interesse (neuropatia em estadio 2), pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Eventos adversos graves

- 6.33. Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “eventos adversos graves”, na população de interesse (neuropatia em estadio 2), pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

- 6.34. Não foram submetidos dados comparativos em relação ao *outcome* “descontinuação de tratamento por eventos adversos”, na população de interesse (neuropatia em estadio 2), pelo que não foi possível comparar o efeito dos tratamentos neste *outcome*.

7. Qualidade da evidência submetida

- 7.1. Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.
- 7.2. Na subpopulação 1, a qualidade da evidência foi classificada como baixa para todos os *outcomes* (Tabela 27). A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.
- 7.3. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.
- 7.4. Na subpopulação 3, a qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os *outcomes* (Tabela 28). A qualidade global da evidência foi classificada como moderada.
- 7.5. Qualidade moderada significa moderada certeza de resultados. Esta classificação significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

- 8.1. Analisou-se o benefício adicional de patisiran na indicação *“para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2”*.
- 8.2. Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do patisiran em três subpopulações: adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 1 não previamente tratados (naïves) [subpopulação 1], em que a intervenção era patisiran, e o comparador tafamidis; adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 1 com progressão da doença com tafamidis [subpopulação 2], em que a intervenção era patisiran, e os comparadores eram tratamento de suporte e transplantação hepática; e adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 2, em que a intervenção era patisiran, e o comparador tratamento de suporte [subpopulação 3].
- 8.3. Avaliou-se a evidência submetida pela empresa, e considerou que os estudos relevantes eram os estudos ALN-TTR02-004 (análise de subgrupos) para a subpopulação 3, e a revisão sistemática e comparação indireta de Planté-Bordeneuve e colaboradores para a subpopulação 1. Notou-se que não foi submetida qualquer evidência que permitisse avaliar a subpopulação 2.
- 8.4. Tomou-se nota de que, na subpopulação 1, existe sugestão de que o patisiran apresenta benefício adicional em relação ao *outcome* “qualidade de vida”, aumentando a qualidade de vida, em comparação com o tratamento com tafamidis. Contudo, existe elevada incerteza sobre a validade destas conclusões, não sendo possível classificar a magnitude do efeito do tratamento.
- 8.5. Notou-se também que, na subpopulação 3, existe indicação de que o patisiran apresenta benefício adicional em relação aos *outcomes* “neuropatia” e “qualidade de vida”, melhorando a neuropatia (enquanto no comparador se observa agravamento da neuropatia) e aumentando a qualidade de vida, em comparação com o tratamento de suporte. Considera-se que embora não seja possível quantificar a magnitude do efeito do tratamento, ela parece ser substancial.

- 8.6. Contudo, considerou-se que a evidência submetida apresenta várias limitações.
- 8.7. Embora tivessem sido selecionados 11 *outcomes* para o processo de avaliação, apenas foi possível avaliar o efeito do tratamento em 2 *outcomes*. Não foi possível avaliar o efeito comparativo do tratamento sobre *outcomes* de eficácia relevantes como mortalidade, capacidade para a marcha, ou capacidade para desempenho de atividades da vida diária, ou sobre *outcomes* de segurança relevantes como a incidência de eventos adversos graves.
- 8.8. A comparação indireta entre tafamidis e patisiran é a que apresenta limitações mais importantes. As características basais das populações incluídas nos estudos ALN-TTR02-004 e Fx-005 mostram diferenças significativas: os doentes incluídos no estudo Fx-005 eram mais novos do que os doentes incluídos no estudo ALN-TTR02-004 (39,8 vs 59,6 anos), e mais doentes no estudo ALN-TTR02-004 eram do sexo masculino (73,6 vs 50%). Adicionalmente, observaram-se diferenças significativas, entre tafamidis e patisiran, nas pontuações basais do NIS-LL (8,4 vs 23), e do Norfolk QoL-DN (27,3 vs 45,5). De salientar que apenas foram incluídos na comparação indireta os doentes com neuropatia em estadio 1 que correspondiam a 45,3% da população total do estudo ALN-TTR02-004, não existindo dados das características basais desta subpopulação. Estes dados sugerem que as populações do estudo Fx-005 e do ALN-TTR02-004 podem não ser comparáveis. O facto de se terem observado diferenças significativas na incidência de eventos adversos graves e de descontinuação de tratamento por eventos adversos nos grupos placebo, entre o estudo ALN-TTR02-004 e o estudo Fx-005, reforçam a hipótese de que as populações dos dois estudos podem não ser semelhantes, e levantando incerteza sobre se é apropriado fazer esta comparação indireta (tafamidis vs patisiran) na sub-população 1. A empresa optou por fazer um conjunto de análises incluindo a população mITT, população com neuropatia em estadio 1 (base case), população com neuropatia em estadio 1 incluindo só os doentes Val30Met, e população com neuropatia em estadio 1 incluindo só os doentes *naïves* para tratamento, cujos resultados parecem razoavelmente consistentes, embora nem todas as análises tenham significado estatístico. Para fins da comparação tafamidis vs patisiran, foram considerados apenas os resultados nesta última população.
- 8.9. A evidência sobre o benefício adicional do patisiran na sub-população 3 apresenta menos limitações e é mais confiável. Ainda assim, observou-se uma elevada percentagem de doentes que descontinuou tratamento no grupo placebo (7,4% no grupo patisiran e 37,7% no grupo

placebo), sendo uma percentagem importante exclusivamente por decisão do doente (15,6% no grupo placebo, e 0,7% no grupo patisiran). Considera-se que o risco de viés daqui resultante é difícil de quantificar. Trata-se também de uma análise de subgrupos que apenas incluiu os doentes com neuropatia em estadio 2, mas o benefício adicional do tratamento sobre os *outcomes* “neuropatia” e “qualidade de vida” parece consistente, observando-se tanto na população ITT, como nos doentes com neuropatia em estadio 1 e em estadio 2. Contudo, teria sido preferível que a empresa tivesse feito um teste de interação para avaliar a importância do estadio da neuropatia como um modificador de efeito de tratamento.

Conclusões

- 8.10. Analisou-se o benefício adicional de patisiran na indicação *“para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2”*.
- 8.11. Concluiu-se que, na população de adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 1 não previamente tratados (naïves) [subpopulação 1], existe sugestão de benefício adicional não quantificável, do patisiran em comparação com tafamidis.
- 8.12. Na população de adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 2 [subpopulação 3], existe indicação de benefício adicional, do patisiran em comparação com tratamento de suporte. Embora a magnitude do efeito não seja quantificável, ela parece substancial.
- 8.13. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:
 - 8.13.1. Uma revisão sistemática que incluiu uma comparação indireta (método de Bucher) entre patisiran e tafamidis, na população adulta com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 1, sugeriu que o patisiran apresenta benefício adicional em relação ao *outcome* “qualidade de vida”.
 - 8.13.2. Uma análise de subgrupos do estudo ALN-TTR02-004 indicou que, nos doentes com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com neuropatia em estadio 2, o patisiran

apresenta benefício adicional em relação ao tratamento de suporte, em relação ao *outcome* mNIS+7, mas a magnitude do efeito não é quantificável. A diferença entre grupos, avaliada no mês 18, em relação ao mNIS+7, foi de -38,24 (IC95% -47,00 a -29,49). Utilizando o Norfolk QoL-DN, o patisiran apresenta benefício adicional em relação ao tratamento de suporte: a diferença entre grupos, avaliada no mês 18, foi de -24,16 (IC95% -33,64 a -14,67).

8.13.3. O patisiran não pareceu levantar problemas de segurança preocupantes.

8.14. Não foi submetida qualquer evidência que permitisse avaliar a subpopulação 2 (adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 1 com progressão da doença com tafamidis), mas concluiu-se que não existem razões para pensar que, nesta subpopulação, o patisiran se comporte de forma diferente da observada nas outras duas subpopulações.

9. Valor terapêutico acrescentado

- 9.1. Analisou-se o benefício adicional de patisiran na indicação *“para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2”*.
- 9.2. Concluiu-se que, na população de adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 1 não previamente tratados (naïves) [subpopulação 1], existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável, do patisiran em comparação com tafamidis.
- 9.3. Na população de adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 2 [subpopulação 3], existe indicação de valor terapêutico acrescentado, do patisiran em comparação com tratamento de suporte. Embora a magnitude do efeito não seja quantificável, ela parece substancial.
- 9.4. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:
- 9.4.1. Uma revisão sistemática que incluiu uma comparação indireta (método de Bucher) entre patisiran e tafamidis, na população adulta com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia de estadio 1, sugeriu que o patisiran apresenta benefício adicional em relação ao *outcome* “qualidade de vida”.
- 9.4.2. Uma análise de subgrupos do estudo ALN-TTR02-004 indicou que, nos doentes com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com neuropatia em estadio 2, o patisiran apresenta benefício adicional em relação ao tratamento de suporte, em relação ao *outcome* mNIS+7, mas a magnitude do efeito não é quantificável. A diferença entre grupos, avaliada no mês 18, em relação ao mNIS+7, foi de -38,24 (IC95% -47,00 a -29,49). Utilizando o Norfolk QoL-DN, o patisiran apresenta benefício adicional em relação ao tratamento de suporte: a diferença entre grupos, avaliada no mês 18, foi de -24,16 (IC95% -33,64 a -14,67).
- 9.4.3. O patisiran não pareceu levantar problemas de segurança preocupantes.

- 9.5. Não foi submetida qualquer evidência que permitisse avaliar a subpopulação 2 (adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina com polineuropatia em estadio 1 com progressão da doença com tafamidis), mas concluiu-se que não existem razões para pensar que, nesta subpopulação, o patisiran se comporte de forma diferente da observada nas outras duas subpopulações.

10. Avaliação económica

- 10.1. Foi realizado um estudo de custo-efetividade do patisiran nos doentes com amiloidose hereditária mediada por transtirretina.
- 10.2. O titular de AIM definiu os comparadores de acordo com a recomendação da CATS:
- Subpopulação 1: doentes em estadio 1 não previamente tratados (naïves) – patisiran vs tafamidis (20mg/dia via oral)
 - Subpopulação 2: doentes em estadio 1 com progressão de doença com tafamidis – patisiran vs transplante hepático; patisiran vs tratamento de suporte.
 - Subpopulação 3: doentes em estadio 2 – patisiran vs tratamento de suporte
- 10.3. Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o patisiran e os seus comparadores, com um horizonte temporal até ao fim da vida dos doentes. O modelo foi de tipo Markov com 5 estádios de saúde.
- 10.4. Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do patisiran em comparação com as alternativas comparadoras, sendo que os resultados de custo-efetividade são marcados por uma forte incerteza na efetividade do tratamento.
- 10.5. Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

- 11.1. De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.
- 11.2. O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

- 12.1. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Patisiran para tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina em doentes adultos com polineuropatia). INFARMED IP. 13 de Março de 2019
- 12.2. Clinical Study Report. ALN-TTR02-004. APOLLO: a phase 3 multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of patisiran (ALN-TTR02) in transthyretin (TTR)-mediated polyneuropathy (familial amyloidotic polyneuropathy amyloidosis (Familial amyloidotic polyneuropathy – FAP). Alnylam Pharmaceuticals, Inc. 20 November 2017
- 12.3. Betts M, Turner M, Chitnis M, Fahrbach K. Systematic literature review and indirect treatment comparison of patisiran-lipid nanoparticle (Patisiran-LNP) vs. tafamidis. Final Technical Report. Version 11.0. July 12, 2018; Planté-Bordeneuve V et al. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. Expert Opin Pharmacother 2019; 20: 473-481
- 12.4. Coelho T et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy. A randomized controlled trial. Neurology 2012; 79: 785-792