



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 842

Patisiran versus cuidados estandares para polineuropatia en amiloidosis familiar mediada por transtiretina

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

Inotersen versus cuidados estandares para polineuropatia en amiloidosis familiar mediada por transtiretina

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que no favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Colaci C, Augustovski F, Alfie V, García Marti S, Ciapponi A, Bardach A, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Patisiran e Inotersen en amiloidosis familiar mediada por transtiretina**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 842, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad muestra que el uso de patisiran en pacientes con polineuropatía (estadio 1 y estadio 2) por amiloidosis familiar hereditaria mediada por transtiretina, probablemente presente una mejoría considerable de la polineuropatía y calidad de vida con respecto al cuidado usual. Si bien el patisiran presentó efectos adversos leves o moderados, estos fueron bien tolerados.

No se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre el patisiran y el cuidado usual.

Evidencia de moderada calidad muestra que el uso de inotersen en pacientes con polineuropatía (estadio 1 y estadio 2) por amiloidosis familiar hereditaria mediada por transtiretina, probablemente presente una mejoría considerable de la polineuropatía y calidad de vida con respecto a no usarlo. El uso de inotersen en comparación con el cuidado usual más placebo presentó efectos adversos importantes, tales como a glomerulonefritis y plaquetopenia.

No se ha encontrado evidencia que compare en forma directa el patisiran con el inotersen, ni con otras drogas activas para el tratamiento de la amiloidosis familiar hereditaria mediada por transtiretina. Es por ello que la interpretación de la magnitud del beneficio neto de cada una fue realizada de manera indirecta y a través del juicio de valores del equipo de investigación. Por lo que estos efectos “comparativos” deben ser evaluados con cautela debido a las importantes diferencias entre los estudios, en cuanto a su población, tiempo de tratamiento y mínimas diferencias en las escalas utilizadas para la evaluación de la severidad de la polineuropatía. Esta evidencia sugeriría que probablemente el uso de patisiran podría favorecer a una reducción en la progresión de la polineuropatía y una mejoría en la calidad de vida en comparación con el inotersen.

Hasta la fecha, no hay estudios que evalúen la seguridad y la eficacia de estas drogas en el subgrupo de pacientes con amiloidosis cardiaca. Solamente existe información basada en análisis de subgrupos de los ensayos clínicos disponibles, de los cuales no se obtuvieron resultados concluyentes.

El patisiran e inotersen no se encuentran aprobadas aún en Argentina, por lo que su uso es compasivo o en el contexto de estudios clínicos. Ambas drogas se encuentran aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Existe un consenso entre las guías de práctica clínica relevadas en recomendar el uso de patisiran o inotersen para el tratamiento de pacientes con polineuropatía (estadio 1 y estadio 2) en amiloidosis familiar hereditaria medida por transtiretina, considerando que la enfermedad es devastadora tanto para el paciente como para los familiares y que los resultados de los estudios, si bien, no son a largo plazo, fueron significativos para evitar la progresión de la polineuropatía.

No se dispone de información económica respecto a estas drogas en Argentina, los datos son relevados de principalmente de sistemas de salud internacionales, tales como el sistema de salud del

Reino Unido, que previo a un acuerdo comercial confidencial -por lo que se desconoce el precio convenido-, consideraron que ambas drogas resultaron costo efectivas para el umbral de pago de ese sistema de salud para el caso de enfermedades severas ultrararas, en las que contemplan umbrales de costo-efectividad hasta diez veces superiores al estándar. Sin embargo, no es posible realizar esa asunción para el sistema de salud de Argentina.

PATISIRAN AND INOTERSEN IN HEREDITARY TRANSTHYRETIN-MEDIATED AMYLOIDOSIS

CONCLUSIONS

Moderate-quality evidence shows that the use of patisiran in patients with polyneuropathy (Stage 1 and Stage 2) due to hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, might show a significant improvement in polyneuropathy and quality of life versus the standard of care. Although patisiran showed mild to moderate adverse effects, these were well tolerated. No significant differences were observed in terms of mortality between patisiran and the standard of care.

Moderate-quality evidence shows that the use of inotersen in patients with polyneuropathy (Stage 1 and Stage 2) due to hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, might show a significant improvement in polyneuropathy and quality of life versus not using it. The use of inotersen, when compared with the standard of care plus placebo showed significant adverse effects, such as glomerulonephritis and thrombocytopenia.

No evidence directly comparing patisiran with inotersen or with any other active drugs for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis has been found. Consequently, the interpretation of the magnitude of the net benefit of each one was indirect and based on the research team judgement. Hence, these “comparative” effects should be carefully assessed due to the significant differences among the studies in terms of population, length of treatment and minimal differences in the scales used to assess the polyneuropathy severity. This evidence would suggest that the use of patisiran might promote a slowdown in polyneuropathy progression and an improvement in quality of life when compared with inotersen.

To date, there are no studies assessing the safety and the efficacy of these drugs in the subgroup of patients with cardiac amyloidosis. There is just information based on the subgroup analyses from the clinical trials available, which did not yield conclusive results.

Patisiran and inotersen have not been approved in Argentina yet; consequently their use is compassionate or in the context of clinical trials. Both drugs have been approved by the European Medicines Agency and the United States Food and Drug Administration.

There is consensus among the clinical practice guidelines consulted on recommending the use of patisiran or inotersen to treat patients with polyneuropathy (Stage 1 and Stage 2) in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis considering that the disease is devastating both for the patient and for the relatives and that the results of the studies, although not at long-term, were significant in preventing polyneuropathy progression.

There is no economic information available regarding these drugs in Argentina. The information has been obtained mainly from international health systems such as the United Kingdom health system, which after reaching a confidential commercial agreement- whose agreed price is unknown - considered that both drugs were cost-effective for the payment threshold in their health system for very rare severe diseases, where cost-effectiveness thresholds up to ten times higher than standard are allowed. However, it is not possible to apply this to the Argentinean system.

To cite this document in English: Colaci C, Augustovski F, Alfie V, García Marti, S, Ciapponi A, Bardach A, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Patisiran and inotersen in hereditary transthyretin-mediated amyloidosis.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 842, Buenos Aires, Argentina. September 2021. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La amiloidosis constituye un amplio espectro de enfermedades que se caracterizan por el depósito extracelular de un material fibrilar, generando depósitos insolubles y tóxicos en diferentes tejidos en forma de haces con conformación anómala de láminas beta cruzada, conocida como amiloide.¹ El amiloide acumulado puede provocar daño celular y deterioro de la función de los órganos. Se sabe que al menos 30 proteínas humanas forman fibrillas amiloides.²

Una de sus formas es, la amiloidosis por transtiretina (ATTR), una enfermedad multisistémica, progresiva, que resulta del mal plegamiento, agregación y depósito de la proteína transportadora transtiretina (TTR), en varios tejidos del cuerpo. La Sociedad Internacional de Amiloidosis ha definido dos formas principales de este tipo de amiloidosis: la amiloidosis ATTR adquirida, denominada amiloidosis ATTRwt (wt por sus siglas en inglés, *wild-type*) y la amiloidosis ATTR hereditaria, denominada hATTR (de sus siglas en inglés *hereditary transthyretin amyloidosis*), que se desarrolla como resultado de mutaciones en el gen TTR; que en consecuencia desestabiliza la proteína³. Se estima que su prevalencia global es de 0,87 a 1,1 por millón de personas. Aproximadamente, 50000 personas padecen esta enfermedad en todo el mundo. Su presentación suele darse entre, la tercera y quinta década de la vida y de no tratarse, los síntomas de la ATTR son progresivos pudiendo llegar a causar la muerte, la que suele producirse entre tres y 15 años después de la presentación.⁴

La hATTR suele tener manifestaciones clínicas variadas, esto se debe al depósito de amiloide en múltiples sistemas y órganos. Los depósitos más frecuentes se dan en los nervios periféricos y en el corazón, dando lugar a polineuropatía (generando daño sensorial, motor y autosómico) y cardiomiopatía (produciendo cardiopatías restrictivas, insuficiencia cardiaca, arritmias, bloqueos de la conducción). Las manifestaciones clínicas que se dan secundarias a la polineuropatía, en sus inicios suelen ser dolor seguido de debilidad motora progresiva de los miembros, alteración del tronco anterior, pudiendo llegar a la imposibilidad de caminar y de mantener el equilibrio. La neuropatía en la amiloidosis hATTR puede clasificarse según la capacidad de caminar en: **estadio 1**, las personas no necesitan ayuda para caminar y tienen principalmente una neuropatía sensorial y motora leve en las extremidades inferiores, **estadio 2**: necesidad de ayuda para caminar, hay una progresión de la neuropatía en las extremidades inferiores y los síntomas se desarrollan en las extremidades superiores, hay progresión de la debilidad y pérdida de masa muscular y finalmente **estadio 3**: las personas están en silla de ruedas o postradas en cama y tienen una neuropatía sensorial y motora grave en todas las extremidades.⁶ Los síntomas de disautonomía, principalmente se dan en el aparato gastrointestinal, pudiendo progresar a la desnutrición y caquexia.⁵

La TTR es una proteína transportadora sintetizada y secretada principalmente por el hígado. La función principal de la TTR en plasma es transportar la hormona tiroidea, la tiroxina, y el complejo retinol (vitamina A /proteína de unión al retinol). En su estado nativo, la TTR existe como un complejo homotetramérico soluble que comprende cuatro monómeros de TTR de cadena simple. Cuando el

gen de la TTR está mutado, el complejo tetramérico se desestabiliza y se disocia en monómeros, dando lugar a la formación y deposición de fibrillas amiloideas. Existen más de 120 variantes genéticas del gen TTR que dan lugar a la hATTR, algunas mutaciones se asocian con mayor frecuencia a la polineuropatía (por ejemplo, Val30Met) y otras a la cardiomiopatía (por ejemplo, Val122Ile). La variante Val30Met es la más común en todo el mundo. La constatación de la presencia de la mutación genética es necesaria para la confirmación del diagnóstico de la patología, no mencionando la literatura la necesidad de diagnóstico genético en los familiares.⁶

Las opciones actuales de tratamiento para la hATTR son limitadas e incluyen el trasplante hepático y los estabilizadores de transtiretina (tafamidis o diflunisal), asociados a medidas de soporte. Sin embargo, el trasplante hepático es un tratamiento difícil de llevar a cabo, ya que, los candidatos deben estar libres de enfermedad neuropática avanzada.⁶ Recientemente se han investigado una nueva familia de fármacos, los inhibidores del precursor amiloide, que incluyen al patisiran e inotersen. Se postula que el uso de estas tecnologías en pacientes con polineuropatía por amiloidosis tendría el beneficio al reducir la síntesis de la proteína TTR y por lo tanto reducir la cantidad de proteína mal plegada, ya sea reduciendo su producción (patisiran) o potenciando la degradación del ARN (inotersen).⁷

2. Tecnología

Los inhibidores de los precursores de amiloide, son fármacos conocidos como oligonucleótidos, que actúan en el interior de la célula a nivel del ARN. Tienen la capacidad de degradar o "silenciar" el ARN mensajero (ARNm), de esta forma, inhiben la síntesis hepática de la proteína TTR por interferencia del ARNm. Por consiguiente, se bloquea la expresión de la proteína TTR, reduciendo la síntesis de la proteína precursora del amiloide.⁷

Patisiran, es una droga que interfiere con el ARN (iARN) controlando de la expresión génica. Los iARN se componen de dos hebras de ARN complementarias (sentido y anti-sentido). La cadena anti-sentido está diseñada para dirigir una cadena complementaria de ARNm dentro de la célula y degradarla, o "silenciarla", el resultado es la ruptura del ARN mensajero (ARNm), reduciendo la producción de transtiretina, dirigiéndose a la región no traducida 3' del ARNm. La dosis recomendada de patisiran es de 0.3 mg/kg, administrada por vía endovenosa, cada 3 semanas. Los efectos adversos más frecuentes incluyen: edema periférico, reacciones relacionadas con la infusión, infecciones, vértigo, disnea, dispepsia, eritema, artralgia, espasmos musculares, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, astenia y cefalea.⁸

Inotersen, es un oligonucleótido en anti-sentido (ASO, de sus siglas en inglés *anti-sense oligonucleotide*) inhibidor de la transtiretina (TTR), que se une selectivamente al ARN mensajero (ARNm) que codifica la TTR y provoca la degradación de este. Esto impide la síntesis de la proteína TTR, dando lugar a reducciones de los niveles de proteína TTR en la circulación, reduciendo así, el depósito de amiloide. La dosis recomendada de inotersen es de 284 mg por vía subcutánea, una vez

por semana. Los efectos adversos más frecuentes incluyen: reacciones en el lugar de la inyección, náuseas, anemia, cefalea, fiebre, edema periférico (especialmente de tobillos y pies), escalofríos, vómitos y deficiencia de vitamina A. Los efectos adversos más graves que se describieron fueron: plaquetopenia, glomerulonefritis o disminución de la función renal sin glomerulonefritis.⁹

Actualmente, tanto patisiran como inotersen, no se encuentran autorizados por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la Argentina (ANMAT). Sólo se autoriza su uso en el contexto de estudios científicos o como uso compasivo. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, de sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*)^{10,11} en el año 2018 y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, de sus siglas en inglés *European Medicines Agency*)^{12,13} han aprobado, ambas drogas, para ser utilizadas en el tratamiento de pacientes adultos con polineuropatía (estadio 1 y estadio 2) relacionada con la hATTR.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de patisiran e inotersen en pacientes con amiloidosis familiar mediada por transtiretina.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud. En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), *Tripdatabase* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.

Población	Pacientes con amiloidosis familiar mediada por transtiretina
------------------	--

Intervención	Inhibidores del precursor amiloide (patisiran o inotersen)
Comparador	Otro fármaco inhibidor de precursor amiloide (patisiran o inotersen) Otros fármacos específicos para el tratamiento de la amiloidosis (tafamidis, diflunisal) Tratamiento sintomático Placebo
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, mejoría de las escalas de neuropatía, mejoría en los cuestionarios de calidad de vida Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron tres ECAs, dos RS, tres GPC, siete evaluaciones económicas, y ocho informes de políticas de cobertura de patisiran e inotersen para amiloidosis familiar mediada por transtiretina.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

No se han encontrado estudios que comparen directamente los diferentes tratamientos farmacológicos modificadores de la enfermedad en amiloidosis familiar hereditaria mediada por transtiretina entre sí, o con otras drogas.

Margrinelli y col en el 2020 publicaron una revisión literaria sobre el tratamiento farmacológico de la polineuropatía amiloide familiar, la búsqueda se realizó hasta noviembre de 2019.¹⁴ Incluyeron cuatro ECAs, con un total de 655 pacientes. Los cuatro estudios incluidos investigaron un fármaco versus placebo, por lo tanto, no se realizó un metanálisis estándar por pares y tampoco se planificó ningún metanálisis de red para las comparaciones indirectas de múltiples intervenciones, ya que el número de estudios y los datos disponibles fueron limitados para realizar comparaciones indirectas formales entre fármacos. Además, refieren los autores que esta comparación era difícil de realizar ya que se utilizaron diferentes medidas para evaluar los resultados en los diferentes ensayos clínicos incluidos. De los cuatro estudios incluidos en esta revisión, dos evaluaron el uso de un inhibidor del precursor amiloide versus placebo. A continuación, se detallan los resultados de los estudios primarios fase III, en los que fueron evaluados el patisiran versus placebo e inotersen versus placebo.

Adams y col en el 2018 publicaron los resultados del ECA-APOLLO en el que evaluaron la eficacia y seguridad del uso de patisiran versus placebo en pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina.⁸ Se aleatorizaron un total de 225 pacientes (2:1) para recibir patisiran 0.3 mg/Kg (N=148) por vía endovenosa, en una infusión de 80 minutos cada 3 semanas o placebo (N=77). El seguimiento fue por 18 meses. El objetivo primario era evaluar la severidad de la polineuropatía periférica utilizando el cambio en la Puntuación de Deterioro de la Neuropatía+7 modificada (mNIS+7_{Alnylam}) (Anexo III, tabla 2); se observó una diferencia significativa con el uso de patisiran versus placebo, donde la media por mínimos cuadrados (\pm DS) desde el inicio fue de $-6,0 \pm 1,7$ con patisiran en comparación con $28,0 \pm 2,6$ con placebo, siendo la diferencia de media de $-34,0$ puntos (IC95%, $-39,9$ a $-28,1$; $p < 0,001$). En esta escala, a medida que el paciente empeora, aumenta el puntaje, se menciona también que el estudio no aclara cual es la diferencia clínica mínimamente importante. El 74% de los pacientes en la rama patisiran presentaron un aumento de menos de 10 puntos en comparación con el 14% de los pacientes en el grupo cuidados usuales más placebo, lo que implica una mejor respuesta al tratamiento con patisiran. Como objetivos secundarios se evaluó la calidad de vida a través del cuestionario Norfolk de Calidad de Vida-Neuropatía Diabética (Norfolk QOL-DN) (Anexo III, tabla 2), que mostró una diferencia significativa a favor de patisiran, la media de los mínimos cuadrados (\pm DS) del cambio fue de $-6,7 \pm 1,8$ con patisiran, en comparación con $14,4 \pm 2,7$ con placebo, con una diferencia media de $-21,1$ puntos (IC 95%, $-27,2$ a $-15,0$; $p < 0,001$). En cuanto a la seguridad, se reportó que el 97% de los pacientes de cada rama del ensayo presentaron algún efecto adverso, aunque la mayoría fueron de leves o moderados; y no fueron estadísticamente significativos entre ambas ramas, RR 0,99 (IC95%: 0,95 - 1,04; $p = 0,74$). Los efectos adversos de mayor frecuencia en la rama patisiran fueron: edema periférico y reacciones relacionadas con la infusión (los que se notificaron en al menos el 3% de los pacientes de ambos grupos fueron el dolor de espalda, rubor, dolor abdominal y náuseas); no se notificaron reacciones graves o serias relacionadas con la infusión. Se produjeron 13 muertes, siete (5%) en el grupo de patisiran y seis (8%) en el grupo placebo, ninguna estuvo relacionada con el uso de patisiran, y tampoco fue esta diferencia estadísticamente significativa con un RR 0,61 (IC95%: 0,21- 1,74; $p = 0,35$). Las causas de la muerte fueron principalmente cardiovasculares y coinciden con las esperadas en pacientes con amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina. En la subpoblación con patología cardíaca, se observó que el tratamiento con patisiran se asoció a una mejor estructura y función cardíaca versus placebo, presentando diferencias significativas en el grosor medio de la pared del ventrículo izquierdo y la tensión longitudinal. La evidencia mostro que la presencia de insuficiencia cardíaca fue similar en ambos grupos, 9% y 10%, patisiran y placebo respectivamente; en cuanto a la incidencia de arritmias cardíacas, ésta fue menor con patisiran (19%) que con placebo (29%).

Adams y col en 2020 publicaron los resultados interinos de los 12 meses de seguimiento, de un estudio de extensión abierto (OLE Global trial, de sus siglas en ingles *Open Label Extension*) que busca evaluar la eficacia y seguridad del uso de patisiran a cinco años en pacientes con amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina con polineuropatía.¹⁵ Se incluyeron en total 211 pacientes (137 pacientes del grupo APOLLO-patisiran, 49 del grupo APOLLO-placebo y 25 del grupo OLE patisiran de fase 2). A los 12 meses, las mejoras en la escala mNIS+7 con patisiran se mantuvieron con respecto a

la línea de base del estudio previo. En cuanto a los efectos adversos, 204/211 (97%) de los pacientes presentaron algún efecto adverso y 82/211 (39%) informaron efectos adversos graves. El efecto adverso más frecuente, relacionado con el tratamiento, fue la aparición de reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión. La frecuencia de muerte fue del 11% (23/211), evento que se interpretó en el contexto que éstos pacientes presentaban una carga de enfermedad más elevada.

Benson y col publicaron en 2018 los resultados del ECA NEURO-TTR que evalúa la eficacia de inotersen en adultos con amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina con polineuropatía (estadio 1 o estadio 2) versus cuidados usuales más placebo.⁹ Se aleatorizaron 172 pacientes (2:1) a recibir inyecciones subcutáneas semanales de inotersen 300 mg/día (N=112) o placebo (N=60). El seguimiento se realizó durante 66 semanas. Los objetivos primarios del estudio eran evaluar el cambio de la severidad de la neuropatía periférica y la calidad de vida. La severidad de la neuropatía fue evaluada por la escala de Puntuación de Deterioro de la Neuropatía+7 modificada (Anexo III, tabla 2) (mNIS+7_{Ionis}) considerando para este estudio un cambio mínimo clínicamente significativo menor a 2 puntos. El promedio de aumento en la puntuación del score mNIS +7 fue de $4,16 \pm 15,672$ puntos en el grupo de inotersen y de $23,89 \pm 24,19$ puntos en el grupo de placebo. La diferencia media (DM) entre los grupos fue de -19,73 puntos (IC 95%: -26,4 a -13,0; $p < 0,001$). El cambio en la calidad de vida fue evaluado por la puntuación del cuestionario Norfolk de Calidad de Vida-Neuropatía Diabética (Anexo III, tabla 2) (QOL-DN), el estudio no aclara la diferencia clínica mínima significativa para esta escala. El promedio de cambio fue una disminución de $0,08 \pm 18,97$ puntos en el grupo de inotersen y un aumento de $10,77 \pm 21,13$ puntos en el grupo de placebo, mostrando una diferencia de medias (DM) entre los grupos de -11,7 puntos (IC del 95%, -18,3 a -5,1; $p < 0,001$). En cuanto a la seguridad, 36 pacientes (32,1%) tratados con inotersen y 13 pacientes (21,7%) tratados con placebo presentaron al menos un efecto adverso grave, diferencia no estadísticamente significativa, RR 1,48 (IC95%: 0,85 - 2,57; $p = 0,16$). Sin embargo, ocho participantes (7,1%) tratados con inotersen y un participante (1,7%) tratado con placebo presentaron al menos un efecto adverso grave que fue relacionado con la medicación del estudio, aunque tampoco esta diferencia fue estadísticamente significativa con un RR de 4,29 (IC 95%: 0,55 - 33,46; $p = 0,16$). Los efectos adversos graves más frecuentemente reportados en la rama de inotersen fueron la glomerulonefritis (3/112, 2,7%), que provocó la necesidad de hemodiálisis permanente de uno de ellos (0,9%) y trombocitopenia (3/112, 2,7%), provocando hemorragia intracraneal con posterior fallecimiento del paciente. Se reportaron cinco muertes durante el ensayo, todas en el grupo de inotersen RR 5,94 (IC95%: 0,33 a 105,60; $p = 0,22$); cuatro de las cinco muertes fueron consistentes con la progresión o complicación de la enfermedad subyacente y como se mencionó previamente, un paciente murió por hemorragia intracraneal en el contexto de un recuento de plaquetario inferior a 10.000/mm³. En el mismo ECA, se realizó un subanálisis de los pacientes con cardiopatía, 75 de los 112 pacientes en la rama inotersen presentaban cardiopatía, mientras que 33 de los 60 pacientes en la rama placebo. Se describe que la deformación longitudinal global no difirió significativamente entre el grupo de inotersen versus el grupo de placebo tras 66 semanas de tratamiento, presentando un promedio de mínimos cuadrados de 0.2 (95% IC; -1.17 a 1.56, $p=0.77$).

Gorevic y col en el 2020 publicaron una comparación indirecta acerca de la eficacia del patisirán e inotersen para la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina en pacientes con polineuropatía.¹⁶ Esto se llevó a cabo mediante los métodos analíticos de Bucher y MAIC, con el fin de equiparar las poblaciones. La mejoría en la severidad de la polineuropatía fue medida por la escala mNIS+7 (Anexo III, tabla 2), se observó que fue mayor para los pacientes tratados con patisirán en relación con inotersen tanto en el análisis de Bucher, OR 43,6 (IC 95%: 5.5 - 348.1; $p < 0,001$) como en el de MAIC, OR 193,1 (IC 95%: 22.4 - 1662.7; $p < 0,001$). En cuanto a la calidad de vida, medida por el cuestionario Norfolk QOL-DN (Anexo III, tabla 2), la evidencia favoreció a patisirán versus inotersen, tanto en el análisis de Bucher, OR 14,7 (IC 95%: 4.2 - 52.2; $p < 0,001$) como en el MAIC OR 18,1 (IC 95%: 5.2 - 63.3; $p < 0,001$). Las diferencias medias en el índice de masa corporal (IMC), fueron también favorables para patisirán en comparación con inotersen tanto en el análisis de Bucher (0,7 kg/m², $p = 0,033$) como en el de MAIC (1,0 kg/m², $p = 0,002$). Finalmente en cuanto al deterioro de la capacidad deambulatoria, (indicador de la progresión de la enfermedad en la amiloidosis) ésta se evaluó a través de la puntuación de la polineuropatía discapacitante PND (de sus siglas en inglés *Polyneuropathy Disability* - Anexo III, tabla 2), donde los pacientes que presentaron una mejora o ningún cambio en la puntuación de PND, fue mayor en los pacientes que recibieron patisirán en comparación con inotersen, tanto en el análisis de Bucher OR 7,7 (IC 95%: 3.9 – 15; $p < 0,001$) como en el del MAIC, OR 8,9 (IC 95%: 4.6 - 17.5; $p < 0,001$).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Patisirán:

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, de su sigla en inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) realizó en el año 2019 una evaluación de tecnología sanitaria acerca del uso de patisirán en amiloidosis familiar hereditaria mediada por transtiretina. Consideraron que se trataba de una afección poco común que afectaba gravemente la salud y la calidad de vida de las personas que la padecían, sus familias y cuidadores. Al momento de la evaluación, no había tratamientos modificadores de la enfermedad de uso generalizado. Consideraron que la evidencia proveniente de ensayos clínicos (estudios APOLLO y OLE, donde se habrían incluido pacientes provenientes del Reino Unido) mostró un beneficio asociado al patisirán en la reducción de la discapacidad y mejora en la calidad de vida. Concluyeron también en esta evaluación, que habría evidencia que sugería que el patisirán podía proporcionar beneficios a largo plazo al detener la progresión de la amiloidosis y potencialmente revertirla. En la misma evaluación, realizaron un estudio económico (ver 5.3 Costos de la tecnología). El NICE finalmente recomienda el uso del patisirán en pacientes con amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina con polineuropatía estadios 1 y 2 (ver 5.4 Guías de práctica clínica).¹⁷

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, de sus siglas en inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) realizó en el mismo año una evaluación de tecnología sanitaria más evaluación económica (ver 5.3 Costos de la tecnología) del uso de patisirán en pacientes con polineuropatía por amiloidosis familiar hereditaria mediada por transtiretina. Consideraron que al momento de realizar la evaluación los tratamientos para esta enfermedad (trasplante hepático y

diflunisal) presentaban limitaciones; por lo tanto, la evidencia aportada por el estudio clínico APOLLO era clínicamente significativa para el tratamiento de la polineuropatía en estos pacientes ya que mostraba beneficio en la detención de la progresión de la neuropatía y mejoría de la calidad de vida. Por tal motivo, el CADTH en su guía clínica (ver 5.4 Guías de práctica clínica) recomienda el uso de patisirán en pacientes adultos con neuropatía estadios 1 y 2.¹⁸

La Autoridad Sanitaria de Francia (HAS de sus siglas en francés *Hauté Autorité de Santé*), concluyó en su evaluación, realizada en 2019, que el patisirán debería considerarse como tratamiento de primera línea en pacientes con polineuropatía por amiloidosis familiar hereditaria por transtiretina, estadio 1 y estadio 2. Concluyeron que por la evidencia aportada por el estudio primario de patisirán (APOLLO) en comparación con el uso de placebo, estabilizaría o mejoraría la neuropatía. Además, consideran que el impacto en la calidad de vida fue favorable para el uso de patisirán y al considerar el perfil de seguridad de la droga, la evaluación de la HAS concluyó que presentaba un perfil de seguridad aceptable.¹⁹

La Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), señalaron la falta de estudios comparativos directos entre patisirán e inotersen. En su informe de posicionamiento para el uso de patisirán, realizado en 2020, basados también en el mismo estudio clínico que las entidades previamente mencionadas, concluyeron que el uso de patisirán sería beneficioso para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria familiar por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía estadio 1 y 2.²⁰

Inotersen

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, de su sigla en inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) realizó en el 2019 una evaluación de tecnología del uso de inotersen en la polineuropatía por amiloidosis familiar hereditaria mediada por transtiretina. Basados en la evidencia del estudio clínico, NEURO-TTR (en el que fueron reclutados seis participantes del Reino Unido), el comité concluyó que el uso de inotersen retrasa considerablemente la progresión de la enfermedad, aunque sus beneficios a largo plazo son inciertos. El comité considero que, a pesar de que los pacientes en tratamiento con inotersen progresan lentamente hacia las etapas más graves de la enfermedad, se trata de una patología devastadora y debilitante que afecta no solo a quien la padece, sino también a familiares y cuidadores. Por lo tanto, concluye que los beneficios clínicos son importantes y en sus guías (ver 5.4 Guías de práctica clínica) recomienda el uso de inotersen. Además, en su evaluación de costos (ver 5.3 Costo de la tecnología) el comité concluyó que el uso de inotersen puede ser considerado costo-efectivo dentro de los recursos del NHS para tecnologías altamente especializadas y luego de un acuerdo comercial con el productor.²¹

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, de sus siglas en inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) realizó en 2019 una evaluación de tecnología del uso de inotersen en pacientes con hATT, así como también una evaluación económica (ver 5.3 costo de

la tecnología) recomendando en su guía (ver 5.4 Guías de práctica clínica) el uso de inotersen en pacientes con polineuropatía estadio 1 y 2 por hATT. Basados en la evidencia del ensayo clínico NEURO-TTR, consideraron que el uso de inotersen se asociaría a una mejoría de la polineuropatía y de la calidad de vida. Consideran que no hay evidencia suficiente para evaluar los efectos del uso de inotersen a largo plazo hasta la fecha. También hacen mención de que la escala elegida por el NEURO-TTR para evaluar la neuropatía (escala mNIS+7) no es utilizada con frecuencia en la práctica clínica para monitorizar a la evolución de los pacientes, así como también considera que la vigilancia del tratamiento debe ser más contante dado los efectos adversos que se presentaron en el ensayo clínico (glomerulonefritis y plaquetopenia).²²

La Autoridad Sanitaria de Francia (HAS de sus siglas en francés *Hauté Autorité de Santé*) en su evaluación de tecnología del uso de inotersen para pacientes con polineuropatía por amiloidosis familiar hereditaria estadio 1 y 2, llevada a cabo en el 2019, consideraron que, según la evidencia hasta el momento, la eficacia del inotersen era considerable en cuanto a la mejoría de la neuropatía y de la calidad de vida. Sin embargo, consideraron que la seguridad del inotersen presentaba un perfil de riesgo marcado, dado la posibilidad de trombocitopenia y glomerulonefritis que se habían reportado en el ensayo clínico y dada la existencia de una alternativa (patisiran) con un perfil de seguridad más favorable. Concluyeron que el inotersen es un tratamiento de segunda línea, para los pacientes que no pueden recibir patisiran, para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria relacionada con la transtiretina, para pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.²³

La Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), en su informe de posicionamiento para el uso de inotersen, realizado en 2020, concluyeron que el inotersen ha demostrado relentecer la progresión de la polineuropatía y estabilizar la calidad de vida en comparación al placebo. Agregan además que, la mayor duración del tratamiento sugeriría un retraso sostenido de la progresión de la neuropatía, aunque el efecto en la mejoría de la calidad de vida relacionada con la neuropatía no parecería ser duradero. Concluyen que el uso de inotersen sería beneficioso para el tratamiento de la polineuropatía en estadio 1 o 2 en pacientes con amiloidosis familiar hereditaria por transtiretina.²⁴

5.3 Costos de la tecnología

Actualmente en Argentina, no se comercializan estas drogas (patisiran e inotersen). Información relevada del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP-Pami) en contexto de una licitación realizada en marzo 2020 para el uso de inotersen (284 mg en jeringa prellenada), indica que cuatro jeringas fueron adquiridas por ARS\$ 1.935.000,00.²⁵ Si se considera el mes de tratamiento con inotersen usando una dosis de 284 mg aplicada de forma subcutánea a razón de una vez por semana, el costo de cuatro jeringas prellenadas se estima en ARS\$2.940.278, según el único valor de referencia en Argentina y estimando una actualización de los valores a la fecha.

La Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) de España,²⁶ autorizó el tratamiento para la amiloidosis hereditaria por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía

en estadio 1 o 2, al patisiran 2mg/ml a € 8.529,41 por ampolla y al inotersen en presentación de 284 mg en una solución inyectable (4 jeringas prellenadas de 1,5 ml) a € 23.243,61.

Respecto a las evaluaciones económicas relevadas, el NICE estimó que, patisiran se asociaba con un ICER (de sus siglas en inglés *incremental cost-effective ratio*) entre £80.730 y £ 125.256 por años ajustados a calidad de vida QALY (de sus siglas en inglés *quality-adjusted life-year*) ganado.¹⁷ En cuanto al inotersen se estimó que se asociaba a un ICER de £96.697 por QALY ganado en comparación con terapias de sostén. En ambos casos consideraron que estas drogas resultaron costo efectivas para el umbral de pago de ese sistema de salud que, para el caso de enfermedades severas ultrararas, se contemplan umbrales de costo-efectividad hasta diez veces superiores al estándar y asimismo esta relación se obtuvo luego de un acuerdo comercial no difundido.²¹

El CADTH, en su evaluación económica para el uso de patisiran, realizó un análisis indirecto comparando el uso de patisiran versus el uso de inotersen y el uso de patisiran versus el tratamiento de soporte. Concluyo que el patisiran era menos costoso y más efectivo que el inotersen y además se asociaba a un ICUR (de sus siglas en inglés *incremental cost-utility ratio*) de \$736.818 por QALYs ganado. En cuanto a la relación costo-efectividad del uso de patisiran en comparación con tratamiento de soporte fue de \$4.818.778 por QALY ganado. Dado el alto costo del patisiran para el sistema de salud canadiense con un umbral de disposición a pagar de 50.000 dólares por QALYs, se requirió una reducción del 98% del precio.²⁷ El CADTH, en su evaluación económica para el uso de inotersen, lo comparo con terapia de soporte, resultando el inotersen menos costoso y más efectivo con una ganancia de 2.03 QALYs y un ICUR de \$523.448 por QALYs ganado, se requeriría una reducción de al menos el 88% del precio del inotersen para considerarlo costo efectivo para un umbral de \$50000 por QALYs.²⁸ A pesar de la necesidad de reducción del precio, para ajustar al sistema de salud de Canadá, el CADTH considera costo-efectivo el uso de ambas drogas.

El Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER de sus siglas en inglés *Institute for Clinical and Economic Review*)²⁹ publico en 2019 una evaluación económica del uso de la monoterapia con inotersen o patisiran frente a los cuidados estándares en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar. Utilizando los años de vida ajustados por calidad (QALYs), el modelo se desarrolló con 2 casos base, con perspectiva en el sector sanitario y social, bajo el marco de valor de la enfermedad rara del ICER, con costos y resultados descontados al 3% anual. El precio de ambos fármacos en el mercado estadounidense, una vez descontados los descuentos y reembolsos anticipativos, fue de USD\$ 345.000. El modelo económico determinó que la razón de costo-efectividad incremental de inotersen eran de USD\$ 1.730.000 por QALYs ganado en las perspectivas sanitaria y social, mientras que la razón de costo-efectividad incremental para patisiran fueron de USD\$ 835.000 por QALYs ganado desde la perspectiva sanitaria y de USD\$ 853.000 por QALYs ganado desde la perspectiva social. Sin embargo, estos valores deben ser siempre considerados con respecto al umbral de pago del financiador.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 3.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

El NICE^{17,21} recomienda en su guía de práctica clínica el uso de patisiran e inotersen, para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en adultos con polineuropatía en estadio 1 y estadio 2. Los expertos clínicos del comité explican que las personas sin síntomas no serían tratadas y que el tratamiento debe interrumpirse cuando la enfermedad progresa al estadio 3.

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud ^{18,22} recomendó el uso de patisiran e inotersen para el tratamiento de la polineuropatía en pacientes adultos con hATTR estadio 1 y 2, ya que ambas drogas demostraron mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo. La evaluación inicial de la respuesta al tratamiento se recomienda que se realice a los nueve meses del inicio del tratamiento; luego los controles deberán ser al menos cada seis meses para determinar si se beneficiarían con el tratamiento. Para ambas tecnologías, recomiendan que se debe discontinuar su uso, en caso de que el paciente se encuentre postrado en una cama y dependa de asistencia para las actividades básicas de la vida diaria o en cuidados paliativos.

Fine y col en 2020 publicaron la posición de la Sociedad Cardiovascular Canadiense y la Sociedad Canadiense de Insuficiencia Cardíaca en cuanto al tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con amiloidosis cardíaca.³⁰ En la misma, sugieren que, los pacientes con hATTR con fenotipo mixto (polineuropatía y cardiomiopatía), la decisión de utilizar inhibidores del precursor de trasteritina (patisiran o inotersen), debe ser individualizada y llevada a cabo por un equipo multidisciplinario, ya que por el momento no se ha evaluado la eficacia y seguridad de la terapia combinada entre estos fármacos, ni en combinación con otras drogas.

Los financiadores públicos del Reino Unido, Canadá, España y Francia brindan cobertura para el uso de ambas tecnologías en pacientes con polineuropatía por amiloidosis familiar hereditaria estadio 1 y 2. Todos los financiadores, consideran que se debe discontinuar el tratamiento si progresa la enfermedad a estado 3.

La aseguradora de salud privada de los Estados Unidos, Aetna³¹ y Anthem³², recomiendan el uso de patisiran e inotersen en pacientes con hATTR. La aseguradora de salud de los Estados Unidos, Cigna³³, cubre el uso de patisiran, pero no hace referencia del inotersen.

En los países de Latinoamérica relevados, estos tratamientos no se encuentran cubiertos por los sistemas de salud pública. En Argentina no se encuentran incorporadas al Programa Médico

Obligatorio (PMO)³⁴, ni es posible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR)³⁵ de la superintendencia de Servicios de Salud.

Tabla 3: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

	Financiador o Institución	País	Año	Patisiran	Inotersen
Políticas de Cobertura	ARGENTINA				
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{34,35}	Argentina	2021	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA				
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ³⁶	Brasil	2021	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ³⁷	Brasil	2021	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³⁸	Chile	2021	NM	NM
	POS (#) ³⁹	Colombia	2021	NM	NM
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ⁴⁰	México	2017	NM	NM
	Fondo Nacional de Recursos (#) ⁴¹	Uruguay	2021	NM	NM
	OTROS PAÍSES				
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ^{42, 43}	Alemania	2019	SI	SI
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ⁴⁴	Australia	2021	NM	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ^{18,22}	Canadá	2019	Si	Si
	Haute Autorité de Santé (HAS) ^{19,23}	Francia	2019	Si	Si*
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ^{45,46}	EE.UU.	2020	NO	NM
	Aetna ³¹	EE.UU.	2020	Si	Si
	Anthem ³²	EE.UU.	2020	Si	Si
Cigna ³³	EE.UU.	2020	Si	Si	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^{17,21}	Reino Unido	2019	Si	Si	
Guías de práctica	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^{17,21}	Reino Unido	2019	Si	Si
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ^{18,22}	Canadá	2019	Si	Si

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. *Se recomienda como tratamiento de segunda línea, en aquellos pacientes que no puedan recibir patisiran

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Sociedad Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Medicina Interna General, Sociedad Argentina de Neurología, Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes - FADEPOF. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida N° 842

Patisiran e inotersen en pacientes con amiloidosis familiar hereditaria mediada por transtiretina

Fecha de realización: Septiembre del 2021

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

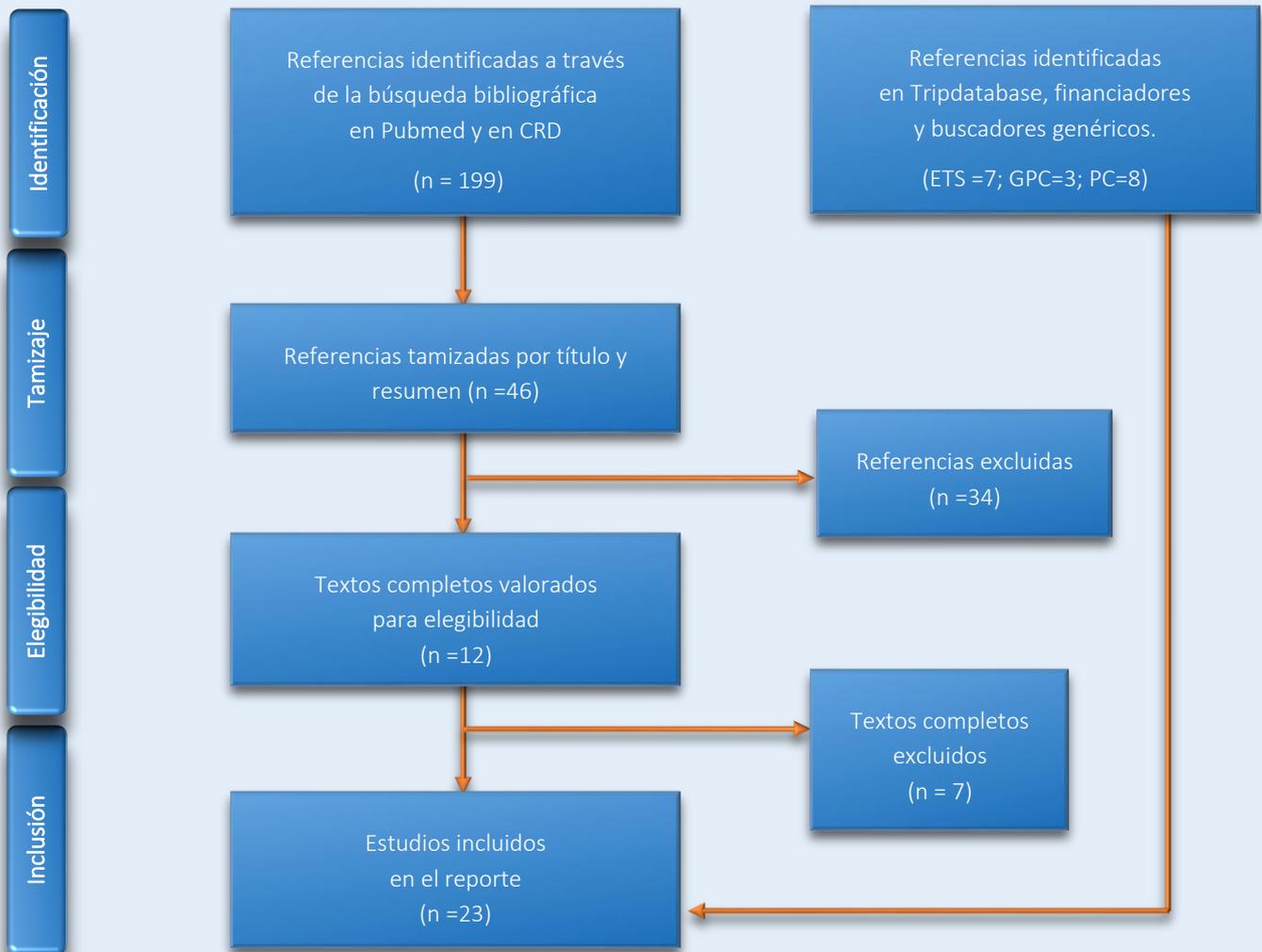
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el agosto 2021. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Inotersen[Supplementary Concept] OR Inotersen[tiab] OR Tegsedil[tiab] OR Patisiran[Supplementary Concept] OR Patisiran[tiab] OR Onpattro[tiab] OR RNA, Small Interfering[Mesh] OR RNA Targeted[tiab] OR Piwi-Interacting RNA[tiab] OR Small-Interfering RNA[tiab] OR siRNA[tiab] OR Scan RNA[tiab]) AND (Amyloidosis, Familiar [Mesh] OR Amyloidos*[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



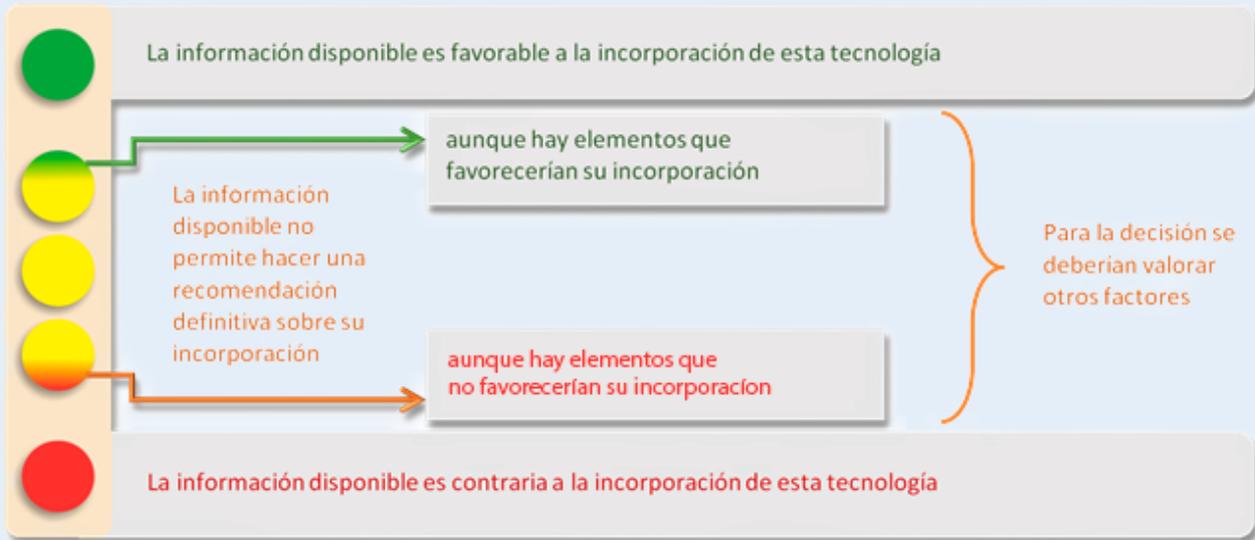
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Patisiran o inotersen en pacientes con polineuropatía (estadio 1 o estadio 2) por amiloidosis familiar hereditaria.

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Ej: Paciente adulto con polineuropatía por amiloidosis familiar hereditaria.

Diagnóstico confirmado de hATTR, mediante detección de la mutación del gen TTR.

Manifestaciones clínicas de polineuropatía sensoriomotora periférica progresiva (**estadio 1**: las personas no necesitan ayuda para caminar y tienen neuropatía sensorial y motora leve en las extremidades inferiores o **estadio 2**: necesidad de ayuda para caminar, progresión de la neuropatía en las extremidades inferiores y los síntomas se desarrollan en las extremidades superiores, hay progresión de la debilidad y pérdida de masa muscular).

Pacientes sin falla cardiaca.

Pacientes que no hayan recibido trasplante hepático.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Ej: Patisiran, dosis recomendada de 0.3 mg/kg, vía endovenosa, cada 3 semanas.

Inotersen, dosis recomendada 284 mg, vía subcutánea, una vez por semanas. Se debe realizar vigilancia de la función renal y el recuento de plaquetas.

En ambas drogas, se recomienda que su uso no se prolongue si el paciente evoluciona a estadio 3 (necesidad de uso de silla de ruedas o postración en cama, asociado a neuropatía sensorial y motora grave en todas las extremidades) y que se monitoree clínicamente el resultado del tratamiento cada cuatro semanas.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Para la cobertura de los tratamientos el paciente deberá presentar el estudio anatomopatológico de la biopsia que justifique el diagnóstico de amiloidosis y los estudios genéticos de la variante. Resumen de historia clínica, justificando el diagnóstico, estadio de la enfermedad, droga a utilizar, dosis total de droga, valoraciones periódicas de la enfermedad según la escala (mNIS+7).

Anexo III. Escalas utilizadas en los estudios para la evaluación de los diferentes objetivos

Escalas	Descripción
Puntuación de Deterioro de la Neuropatía+7 (mNIS+7) ⁴⁷	<p>Medida clínica compuesta por fuerza motora, sensibilidad, reflejos, conducción nerviosa y la función autonómica.</p> <p>Rango: -22,3 a 346,3. Puntuaciones más altas indican una peor función⁹</p>
Norfolk de Calidad de Vida- Neuropatía Diabética (QOL-DN) ⁴⁷	<p>Cuestionario de 35 ítems, agrupados en 5 dominios, evalúa la percepción de daño de las pequeñas y grandes fibras, la función autonómica, los síntomas y el impacto en las actividades de la vida diaria</p> <p>Rango: -4 a 136. Puntuaciones más altas que indican una peor calidad de vida⁹</p>
Polineuropatía discapacitante (PND) ⁴⁷	<p>Puntuación de la capacidad ambulatoria que se utiliza en la estadificación clínica de la enfermedad y que capta el grado de deterioro funcional debido a la polineuropatía.</p> <p>Los cambios entre las puntuaciones de la PND reflejan la progresión clínica de la neuropatía</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas VE, Smith J, Benson MD, Dasgupta NR. Amyloidosis: diagnosis and new therapies for a misunderstood and misdiagnosed disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2019;9(6):289-299.
2. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(10):159-166.
3. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. *Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines.* *Amyloid.* 2016;23(4):209-213.
4. D'Aguanno V, Ralli M, Artico M, Russo FY, Scarpa A, Fiore M, Tirassa P, Severini C, de Vincentiis M, Greco A. *Systemic Amyloidosis: a Contemporary Overview.* *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020; 59(3):304-322.
5. Schwartzlow C, Kazamel M. *Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Clinical Presentation and Management Updates.* *J Clin Neuromuscul Dis.* 2020;21(3):144-156.
6. Koike H, Katsuno M. *Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: From Pathophysiology to Therapeutic Insights.* *Biomedicines.* 2019;7(1):11.
7. Vaxman I, Dispenzieri A, Muchtar E, Gertz M. *New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis.* *Blood Rev.* 2020 Mar;40:100636.
8. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. *Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis.* *N Engl J Med.* 2018 Jul 5; 379(1):11-21.
9. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, Planté-Bordeneuve V, Barroso FA, Merlini G, Obici L, Scheinberg M, Brannagan TH 3rd, Litchy WJ, Whelan C, Drachman BM, Adams D, Heitner SB, Conceição I, Schmidt HH, Vita G, Campistol JM, Gamez J, Gorevic PD, Gane E, Shah AM, Solomon SD, Monia BP, Hughes SG, Kwoh TJ, McEvoy BW, Jung SW, Baker BF, Ackermann EJ, Gertz MA, Coelho T. *Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis.* *N Engl J Med.* 2018, 5;379(1):22-31.
10. U.S Food and Drug Administration (FDA). Inotersen <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2018>. Accessed August 13, 2021
11. U.S Food and Drug Administration (FDA). Patisiran. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/new-class-drugs-fulfills-promise-rna-based-medicine>. Accessed August 13, 2021
12. The European Medicines Agency (EMA). Inotersen <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tegsedi#authorisation-details-section>. Accessed August 13, 2021
13. The European Medicines Agency (EMA). Patisiran <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/onpattro>. Accessed August 13, 2021

14. Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, Manganelli F, Zanette G, Cavallaro T, Tamburin S. *Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy*. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Apr 20;4(4)
15. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, Berk JL, Losada López IA, Dispenzieri A, Quan D, Conceição IM, Slama MS, Gillmore JD, Kyriakides T, Ajroud-Driss S, Waddington-Cruz M, Mezei MM, Planté-Bordeneuve V, Attarian S, Mauricio E, Brannagan TH 3rd, Ueda M, Aldinc E, Wang JJ, White MT, Vest J, Berber E, Sweetser MT, Coelho T; patisiran Global OLE study group. *Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study*. Lancet Neurol. 2021;20(1):49-59.
16. Gorevic P, Franklin J, Chen J, Sajeev G, Wang JCH, Lin H. *Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy*. Expert Opin Pharmacother. 2021 ;22(1):121-129.
17. Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis. NICE guidance, 2019. Accessed August 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/resources/patisiran-for-treating-hereditary-transthyretin-amyloidosis-pdf-50216252129989>.
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Patisiran. 2019. Accessed August, 2021. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598%20Onpattro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20July%2029%2C%202019%20for%20posting.pdf>
19. Haute Autorité de Santé (HAS). Patisiran. Accessed August 2021. https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT17936_TEGSEDI_PIS_INS_Avis1_CT17936.pdf.
20. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de patisiran en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina. Accessed August 2021 https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_10-2020-patisiran-Onpattro.pdf
21. Inotersen for treating hereditary transthyretin amyloidosis. NICE guidance, 2019. Accessed august 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst9/resources/inotersen-for-treating-hereditary-transthyretin-amyloidosis-pdf-1394909285317>
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Drug Expert Committee Recommendation for Inotersen. 2019. Accessed August, 2021. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0603%20Tegsedi%20-%20Final%20CDEC%20Recommendation%20December%2020%2C%202019%20for%20posting.pdf>.
23. Haute Autorité de Santé (HAS). Inotersen. Accessed August 2021. https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT17936_TEGSEDI_PIS_INS_Avis1_CT17936.pdf.
24. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de inotersen en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina. 2020 https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_9-2020-inotersen-Tegsedi.pdf. Accessed August , 2021.

25. Licitación para el uso de inotersen. Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP). DI-2020-3-INSSJP-SGA#INSSJP. 20 de marzo 2020. Accessed August 2021. http://institucional.pami.org.ar/files/boletines_inssjp/DI-2020-3-INSSJP-SGA-INSSJP.pdf
26. Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos de España (CIPM). Accessed August 2021. <https://www.actasanitaria.com/la-comision-de-precios-cipm-autoriza-la-financiacion-publica-de-dos-nuevos-medicamentos/>
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pharmacoeconomic Review Report. Patisiran. 2019. Accessed August, 2021. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0598-onpattro-pharmacoeconomic-review-report.pdf>
28. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pharmacoeconomic Review Report. Inotersen. 2019. Accessed August, 2021. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/sr0603-tegsedi-pharmacoeconomic-review-report.pdf>
29. Mickle K, Lasser KE, Hoch JS, Cipriano LE, Dreitlein WB, Pearson SD. *The Effectiveness and Value of Patisiran and Inotersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. J Manag Care Spec Pharm. 2019;25(1):10-15.
30. Fine NM, Davis MK, Anderson K, Delgado DH, Giraldeau G, Kitchlu A, Massie R, Narayan J, Swiggum E, Venner CP, Ducharme A, Galant NJ, Hahn C, Howlett JG, Mielniczuk L, Parent MC, Reece D, Royal V, Toma M, Virani SA, Zieroth S. *Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis*. Can J Cardiol. 2020;36(3):322-334.
31. Aetna. Medical Clinical Policy Bulletins. Hereditary Transthyretin Mediated (hATTR) Amyloidosis. Accessed August, 2021. https://www.aetna.com/cpb/medical/data/900_999/0939.html.
32. Anthem Health Insurance. Clinical Criteria. Patisiran and Inotersen. Accessed August 2021 <https://www.anthem.com/ms/pharmacyinformation/clinicalcriteria.html>
33. Cigna Inc. Hereditary Transthyretin Mediated hATTR Amyloidosis. Accessed August 2021. <https://www.cigna.com/individuals-families/health-wellness/hw/medications/patisiran-d08858a>.
34. Superintendencia Servicio de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO). Accessed August 2021
35. Ministerio de Salud de la Nación. Superintendencia Servicio de Salud. Sistema Único de Reintegro (SUR). Accessed August 2021
36. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Patisiran e inotersen. Accessed August 2021. <http://conitec.gov.br>
37. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Patisiran e inotersen. Accessed August 2021 <https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/noticias/sobre-ans/atencao-materna-e-neonatal-ans-disponibiliza-dados-importantes-na-saude-suplementar>
38. Superintendencia de Salud. Chile. Accessed August 2021. <http://www.supersalud.gob.cl/664/w3-channel.html>
39. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia. Accessed August 2021. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=inotersen&scope=Todos>

40. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector de Salud. México, 2017. Accessed August 2021
http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadrobasico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf
41. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Patisiran e Inotersen. Accessed August 2021.
42. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Patisiran. 2019. Accessed August 2021 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf
43. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). inotersen. 2019. Accessed August 2021 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf
44. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Patisiran and inotersen. Accessed August 2021.
<https://www.health.gov.au>
45. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Patisiran. Accessed August 2021.
<https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/article-details.aspx?articleId=54848&ver=18&TAId=74&LCDId=34645&CoverageSelection=Both&ArticleType=All&PolicyType=Final&s=Ohio&Keyword=drug&KeywordLookUp=Title&KeywordSearchType=And&bc=gAAAABgAEAAA&>
46. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Inotersen. Accessed August 2021.
https://www.cms.gov/search/cms?keys=inotersen&domain=cms&domain_url=https%3A%2F%2Fwww.innovation.cms.gov%2Fsearch%2Finnovation%3Fkeys%3Dpatisiran&op=Search&form_build_id=form-5Lly6HqVA4O2MXkF1cdpOpgzDpn53OcfBMkL9ihqusg&form_id=google_cse_search_box_form
47. Conceição I. *Novel RNA-targeted therapies for hereditary ATTR amyloidosis and their impact on the autonomic nervous system*. Clin Auton Res. 2019 Sep;29(Suppl 1):11-17