

Consulta pública número 49: Inotersena para o tratamento da polineuropatia familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a Tafamidis meglumina

Resposta da empresa Alnylam Brasil Farmacêutica LTDA

Prezados membros da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC,

Primeiramente, gostaríamos de parabenizar aos membros da CONITEC pelas recentes discussões acerca de incorporações de novas opções terapêuticas para o tratamento da amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (amiloidose ATTRh). A amiloidose ATTRh é considerada endêmica no Brasil, e hoje já conta com diversos centros especializados que atendem a população acometida por essa doença progressiva, debilitante e fatal. Nesse cenário, o avanço nas questões de diagnóstico, acompanhamento e tratamento se fazem necessárias para melhorar o atendimento desses pacientes no âmbito do SUS.

A amiloidose ATTRh é uma doença multissistêmica, progressiva, debilitante e que leva ao óbito em cerca de 10 anos após o diagnóstico¹. A primeira estratégia desenvolvida para diminuir a progressão da doença foi o transplante hepático – realizado somente em pacientes selecionados – que se iniciou na década de 90 no Brasil e permaneceu como única opção para os pacientes brasileiros até 2018, quando ocorreu a incorporação do estabilizador de TTR tafamidis meglumina ao SUS para o tratamento dos pacientes com polineuropatia somente em estágio 1. Assim, aqueles pacientes com polineuropatia em estágio 2 ou que eventualmente não respondam ao tratamento com tafamidis encontram-se atualmente desassistidos pelo PCDT.

Esses pacientes não possuem acesso a tratamentos medicamentosos através do PCDT para o tratamento da amiloidose ATTRh, como as novas tecnologias de silenciamento gênico, que já foram aprovadas pela ANVISA a partir de 2019 e possuem indicação para essa população. Dessa forma, discussões acerca da incorporação dessas novas tecnologias, como esta que está sendo realizada sobre a inotersena, são bastante positivas pois visam atender uma parcela significativa dos pacientes com amiloidose ATTRh.

Gostaríamos de expressar nossa opinião do parecer preliminar desfavorável da comissão sobre o pedido de incorporação do medicamento inortesena no âmbito do SUS para o tratamento de pacientes com amiloidose ATTRh em estágio 2 da doença ou em estágio 1 que não responderam ao tratamento com tafamidis. No cenário atual do Brasil, essa é a população que representa a maior necessidade médica não atendida e, sendo assim, novas abordagens terapêuticas irão auxiliar no melhor manejo desses pacientes.

Consideramos de extrema importância que essa população não atendida tenha acesso ao arsenal terapêutico aprovado no Brasil, de forma a atender as necessidades individuais de cada paciente. Assim, gostaríamos de discutir o uso da patisirana, uma terapia baseada no processo de RNA de interferência que já foi mencionada na sessão de horizonte tecnológico durante a plenária da CONITEC no dia 07 de julho de 2022.

A patisirana foi aprovada em fevereiro de 2020 pela ANVISA para o tratamento de adultos com amiloidose ATTRh com polineuropatia em estágio 1 ou 2 com base nos resultados do estudo pivotal de fase 3 APOLLO² que demonstrou uma melhora expressiva na polineuropatia dos pacientes após 18

meses de tratamento com patisirana em comparação ao placebo. Essa melhora foi significativa tanto do ponto de vista estatístico quanto do ponto de vista clínico e contemplou inclusive a regressão no estágio da polineuropatia de alguns pacientes, ou seja, a melhora na capacidade de caminhar. Adicionalmente, foram observados desfechos positivos em qualidade de vida, estado nutricional, teste de caminhada, sintomas autonômicos e parâmetros cardíacos. Com relação ao perfil de segurança, o principal evento adverso relacionado ao tratamento foram as reações relacionadas à infusão que incidiram sobre aproximadamente 20% dos pacientes tratados com gravidade leve (95%) ou moderada (5%). A patisirana ainda demonstrou a manutenção do benefício terapêutico em estudo de longo prazo que acompanhou os pacientes em uso do medicamento por 30 meses³ e que a eficácia do tratamento é semelhante entre os pacientes previamente tratados com tafamidis e aqueles que eram virgens de tratamento⁴.

Visto que a inotersena e a patisirana pertencem a classes terapêuticas distintas, apesar de ambas culminarem no silenciamento gênico da TTR, não seria inesperado haver perfis distintos de eficácia e segurança entre ambas, além de suas propriedades farmacológicas. De fato, um estudo que comparou de forma indireta os dois tratamentos apontou para a superioridade da eficácia de patisirana em relação à inotersena no tratamento da polineuropatia, na melhora da qualidade de vida e na manutenção do estado nutricional dos pacientes com amiloidose ATTRh⁵ (Figura 1).

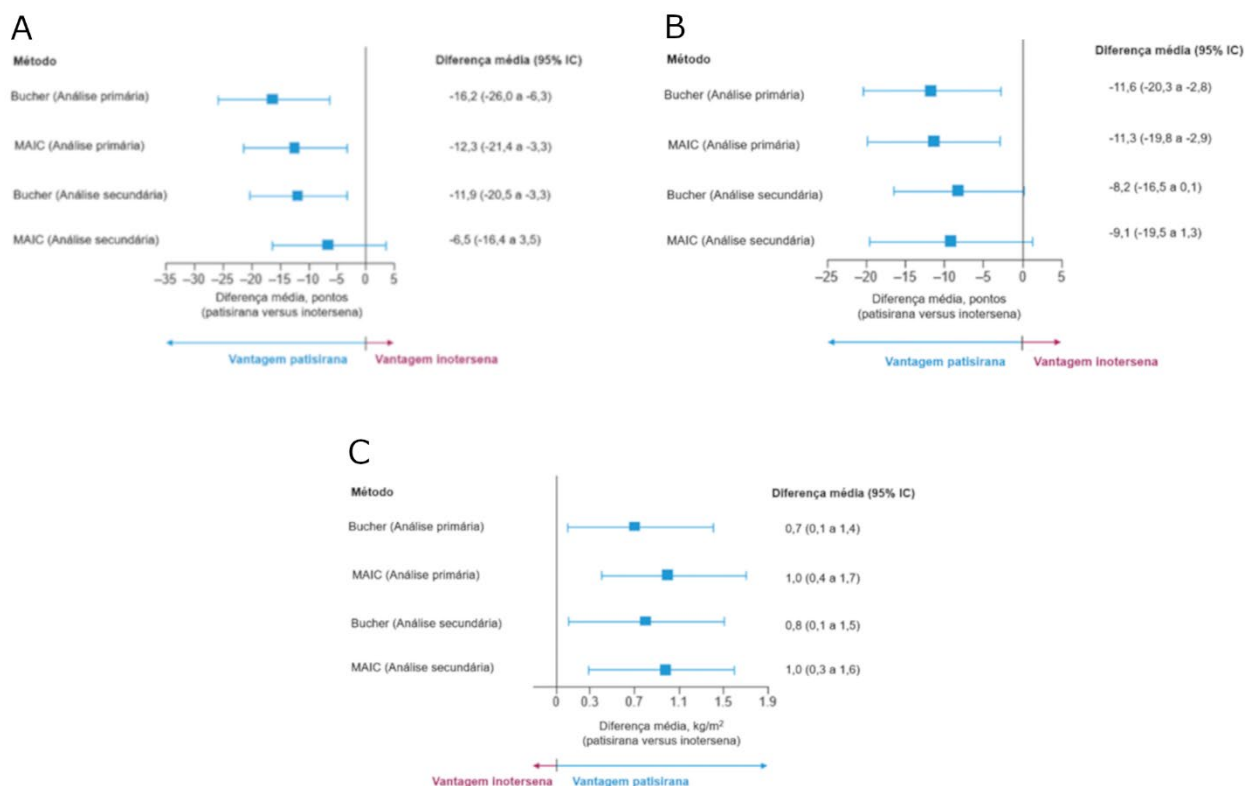


Figura 1 – Resultados da comparação indireta entre patisirana e inotersena sobre a eficácia no tratamento da polineuropatia através da escala mNIS+7 (A), a qualidade de vida através da escala Norfolk QOL-DN (B) e estado nutricional através do IMC modificado (C). Dados utilizados para esse estudo comparativo foram extraídos dos estudos de fase 3 das terapias⁵.

E com relação à segurança, nos estudos de fase 3 não houve evento adverso grave relacionado à patisirana enquanto alguns pacientes tratados com inotersena apresentaram trombocitopenia e

glomerulonefrite, incluindo morte relacionada ao tratamento⁶. Outra diferença reside na forma de administração, uma vez que patisirana é administrada de forma intravenosa e inotersena de forma subcutânea.

A patisirana já foi avaliada por uma série de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde com recomendações emitidas, por exemplo, pelo NICE do Reino Unido onde a patisirana foi reconhecida como um medicamento capaz de interromper a progressão da doença e potencialmente reverter o quadro dos pacientes a longo prazo, pelo SMC da Escócia onde foi encarada como um “grande avanço terapêutico” trazendo melhoria na qualidade de vida e reduzindo a incapacidade dos pacientes, pelo HAS da França onde foi colocada como 1ª linha de tratamento e capaz de ter impacto na saúde pública, e pelo CADTH do Canadá, única agência a comparar modelos econômicos de inotersena e patisirana, onde inotersena foi extensivamente dominada pela patisirana⁷ (Tabela 1).

Tabela 1 – Recomendações emitidas por agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais da patisirana e inotersena.

Agência	Patisirana	Inotersena
NICE	Recomendado sob acordo comercial. Benefícios clínicos consideráveis em termos de interrupção da progressão da doença e potencialmente revertendo a condição a longo prazo.	Recomendado sob acordo comercial. Benefícios clínicos importantes ao retardar a progressão da doença; Insuficiente evidência sobre os benefícios à saúde a longo prazo.
SMC	Aceito para uso pelo NHS da Escócia. Representa um "grande avanço terapêutico" e melhoria de HRQoL e redução de incapacidade em comparação com o BSC.	Aceito para uso pelo NHS da Escócia. Representa um "avanço terapêutico" que retardou a progressão da polineuropatia.
HAS	Lugar na estratégia de tratamento: Um tratamento de primeira linha. SMR: Importante ASMR: Melhoria moderada no benefício real (ASMR III). ISP: Pode ter um impacto na saúde pública.	Posição na estratégia de tratamento: Um tratamento de segunda linha para os pacientes incapazes de receber a patisirana. SMR: Importante ASMR: Pequena melhoria no benefício real (ASMR IV). ISP: Improvável que tenha um impacto na saúde pública.
CADTH	Recomenda-se o reembolso com condições. Reanálise do modelo do fabricante constatou que a inotersena foi extensivamente dominada pela patisirana.	Não disponível

Em virtude principalmente dessas peculiaridades de ambos os tratamentos, consideramos ideal que os pacientes em estágio mais avançado da doença ou que não responderam ao tratamento com tafamidis também possam dispor de opções terapêuticas, como a inotersena ou patisirana. Dessa forma, o arsenal terapêutico disponível no SUS poderá atender de uma forma mais ampla o perfil de cada paciente e a estratégia terapêutica adotada pelo médico responsável.

Gostaríamos de aproveitar a oportunidade de contribuição com essa consulta pública, e comunicar que a Alnylam realizará a submissão do dossier de avaliação da patisirana para a CONITEC no mês de agosto de 2022. Acreditamos que a inclusão dessa tecnologia seja de extrema importância para o manejo da doença no Brasil. Sabendo da importância e tamanho do SUS, a Alnylam apresentou em seu dossier uma

proposta que venha a contemplar essa importante necessidade médica não atendida, com foco na sustentabilidade do programa nacional. A Alnylam está à disposição para discutir a melhor forma de tornar a patisirana acessível no Brasil e avançar no diálogo para atender os pacientes acometidos com amiloidose ATTRh no nosso país.

Bibliografia

1. Swiecicki, P. L. *et al.* Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid* **22**, 123–131 (2015).
2. Adams, D. *et al.* Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* **379**, 11–21 (2018).
3. Adams, D. *et al.* 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.* **20**, 49–59 (2021).
4. Lin, H., Merkel, M., Hale, C. & Marantz, J. L. Experience of patisiran with transthyretin stabilizers in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. (2020).
5. Gorevic, P. *et al.* Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin. Pharmacother.* 1–9 (2020). doi:10.1080/14656566.2020.1811850
6. Benson, M. D. *et al.* Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* **379**, 22–31 (2018).
7. Iannazzo, S. A comparative analysis of international health technology assessments for novel gene silencing therapies: patisiran and inotersen. **8**, 14–21 (2021).