



Inotersena para o tratamento de polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos no estágio 2

Dezembro de 2023

PTC Farmacêutica do Brasil
São Paulo, 06 de Dezembro de 2023

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

TÍTULO: TEGSEDI® (inotersena nonadecassódica) no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos no Estágio 2.

ÓRGÃO FINANCIADOR: PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

AUTORES: Maicon Falavigna¹, Celina Borges Migliavaca², Cinara Stein², Naye Schneider²,

REVISORES: Ellen Paula³, Marcia Treglia³, Anderson Freitas⁴

DISCLOSURE: O dossiê foi elaborado pela empresa HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA, tendo sido liderado pelo sócio-diretor Maicon Falavigna, com a declaração de todos os seus potenciais conflitos de interesse pessoais estando apresentados na página eletrônica www.maicon.me/disclosure-of-interests. A empresa recebeu honorários para a realização do referido projeto, possuindo independência técnica para o desenvolvimento do mesmo, a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. Todas as sugestões feitas pela área de Acesso a Mercado da PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA foram discutidas previamente.

A contratante não interferiu no processo de busca, seleção, extração de dados, síntese de evidências ou avaliação da qualidade da evidência. Os modelos de custo-efetividade e de

¹ Sócio-diretor, HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA;

² Analista Técnica, HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA;

³ Gerente de acesso ao mercado na PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL;

⁴ Diretor Senior, Market Access Brasil na PTC FARMACÊUTICA DO BRASIL;

análise do impacto orçamentário tiveram sua estrutura e programação desenvolvida especificamente para o contexto nacional, sendo de responsabilidade da HTAnalyze. A veracidade das informações pode ser averiguada através de contato com o supervisor do projeto pelos endereços: maicon@htanalyze.com ou contato@maicon.me.

Atenciosamente,

DocuSigned by:
Rogério Silva
D42B5D6D09C04AB...

Rogério Silva

PTC Farmacêutica do Brasil LTDA.

VP & General Manager – Brasil

São Paulo, 05 de Dezembro de 2023

À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC)

A PTC Farmacêutica do Brasil LTDA. (PTC), estabelecida na Rua Conceição de Monte Alegre nº 198, Edifício Acarai – Andar 17 – Cidade Monções, CEP 04563-060, São Paulo – SP, inscrito no CNPJ nº 25.210.463/0001-09, vem respeitosamente, por meio de seu Representante Legal apresentar o dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde do novo medicamento TEGSEDI® (inotersena).

A inotersena obteve registro sanitário pela ANVISA em 29 de outubro de 2019 (Anexo 1) e seu referente Documento Informativo de Preços foi protocolado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) no mês de dezembro de 2019, com o pleito de Categoria I.

Segundo a lista CMED de 23 de outubro de 2023, o Preço Fábrica (ICMS 18% Lista Negativa) máximo permitido para comercialização do produto TEGSEDI® (inotersena) o valor de R\$ 54.955,33 para cada dose. Desta forma, calcula-se o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) em R\$ 43.123,45 por dose, o que leva em conta desconto mandatório (CAP – Coeficiente de Adequação de Preços/CMED) de 21,53%. (1)

- A PTC, comprometida com a expansão do acesso, garantia de equidade, bem como em suprir as reais necessidades médicas não atendidas em doenças raras no país, e a favor da promoção da sustentabilidade dos sistemas de saúde, além de assegurar a segurança e a eficiência no tratamento dessa população, vem apresentar as seguintes ações: Atualmente há parceria estabelecida entre o laboratório Mendelics e a PTC para o fornecimento gratuito de teste genético para a mutação TTR para casos suspeitos de PAF-TTR em Centros de Referência do sistema único de saúde (SUS), permitindo o diagnóstico precoce em estágios iniciais e até mesmo o uso de medicamento menos oneroso para o sistema (tafamidis).
- Os pacientes com PAF-TTR, que tenham prescrição médica de TEGSEDI® (inotersena) tem acesso ao programa AMAH – Atendimento, suporte ao paciente e Monitoramento em Amiloidose Hereditária, oferecido pela PTC. O objetivo do programa é prestar acompanhamento continuado durante o tratamento com o TEGSEDI® (inotersena) e monitorar parâmetros de segurança do tratamento. Deste modo, os pacientes do SUS poderão acessar o programa, que é totalmente gratuito, através da central de atendimento por meio do 0800 ou outros canais de comunicação, como SMS, e-mail, visitas presenciais, videoconferência e materiais educativos. Nas visitas presenciais, o paciente receberá o auxílio de um(a) enfermeiro(a) que dará suporte para aplicações do medicamento,

monitoramento de exames e auxílio em relação ao monitoramento de segurança do tratamento com o TEGSEDI® (inotersena).

Além disso, reforçando nosso compromisso com a sustentabilidade do sistema, nos colocamos à disposição para debater estratégias que visem garantir o acesso dos pacientes ao tratamento e a eficiência do SUS. Entre as alternativas a serem potencialmente discutidas salientamos: a busca da desoneração fiscal para o medicamento, a possibilidade da via de comercialização por importação direta do TEGSEDI® (inotersena), negociação de preço com possibilidade de bonificação (doação) de acordo com o volume de vendas contratadas, ampliação de ações de testagem e do programa de monitoramento de pacientes, suporte para o desenvolvimento de protocolos e para ações de monitoramento, além de estarmos abertos para debater estratégias de compartilhamento de risco.

A PAF-TTR é caracterizada como uma doença genética rara, hereditária, multissistêmica, progressiva, debilitante e fatal e associada a uma expectativa de vida média de apenas 10 anos desde o início dos sintomas, se não tratada a causa subjacente.

Pacientes e cuidadores consideram a estabilização da doença e a melhora na qualidade de vida como o objetivo principal do tratamento, uma vez que a progressão, conforme história natural da doença, impacta negativamente tanto a saúde física como o bem-estar emocional.

A inclusão dos novos silenciadores do gene TTR no paradigma de terapias para pacientes com PAF-TTR tem o potencial de mudar radicalmente a perspectiva terapêutica e oferecer aos pacientes e suas famílias melhoras significativas na qualidade de vida e em sintomas que afetam o dia a dia de quem, atualmente, não possui qualquer alternativa disponível. A opção de tratamento farmacológico disponível no SUS (tafamidis meglumina) pode promover a estabilização da doença quando empregada na fase inicial da PAF-TTR (estágio 1). Sendo assim, **há uma inquestionável e importante necessidade terapêutica não atendida para PAF-TTR em estágio 2 no Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) aprovado e publicado pela CONITEC, que poderá ser muito bem atendida pela inotersena, que trata a causa subjacente da condição e reduz o impacto da doença em estágios mais avançados (estágio 2).** Ademais, a inotersena promoveu regressão da doença (mudança do estágio 2 para o estágio 1) em parcela relevante dos pacientes. Para essas indicações, o TEGSEDI® (inotersena) foi avaliado e incorporado pelo Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE) e pela Agência Canadense para Drogas e Tecnologias em Saúde (CADTH) ainda em 2019, estando há aproximadamente quatro anos em uso nos seus respectivos sistemas de saúde.

Digno de nota, o estágio mais crítico da doença para intervenção pode ser considerado o estágio 2, uma vez que o paciente ainda mantém a capacidade de deambular, havendo ainda tratamento disponível. O fato de ter progredido para o estágio 2 mostra a importância do tratamento imediato para que o paciente não perda a deambulação e evolua para o estágio 3, sendo

bastante provável nos anos subsequentes. Nesse contexto, a perda da deambulação, com necessidade de cadeira de rodas ou restrição ao leito, consiste no mais importante marco da evolução da doença, com dramático impacto na qualidade de vida, funcionalidade e produtividade. Aliado ao fato de que não há tratamentos disponíveis para pacientes com PAF-TTR em estágio 3, o tratamento do indivíduo em estágio 2 da doença acaba sendo de suma importância, podendo interromper a evolução natural para perda de deambulação, e em certos casos promover ainda regressão dos sintomas.

Histórico da avaliação

A incorporação do TEGSEDI® foi discutida inicialmente em julho de 2022, na 110ª reunião ordinária da CONITEC, com a indicação de tratamento de pacientes em estágio 1 da doença, não respondedores ao tafamidis meglumina, e para pacientes em estágio 2 da doença, estágio para o qual não há tratamento disponível no SUS.

Na discussão do Plenário, assim como no seu relatório de recomendação, a CONITEC considerou o ensaio clínico pivotal para o medicamento (estudo NEURO-TTR) como tendo baixo risco de viés em todos os domínios, e a qualidade da evidência sendo alta, de acordo com o GRADE, para os desfechos de efetividade, que consistem em desfechos importantes para o paciente:

- Melhora da função motora, avaliada com o instrumento mNIS+7.
- Qualidade de vida, avaliada com a escala Norfolk QOL-DN.

Em suas considerações, o relatório de recomendação salienta esses aspectos, destacando que: *“As evidências analisadas, de acordo com a ferramenta GRADE, foram identificadas de qualidade alta. Quanto aos desfechos analisados no ECR, o inotersena modifica o curso da neuropatia, estabilizando a progressão da doença e melhorando a qualidade de vida em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina”.*

O modelo de custo-utilidade mostrou grande benefício em saúde, com ganho incremental de 6,56 AVAQs, reforçando os resultados significativos para os pacientes. O preço proposto inicialmente para a tecnologia foi de R\$ 36.826,22 por seringa com 284mg de inotersena, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 3.722.451/AVAQ. Por sua vez, o impacto orçamentário em cinco anos (2023 a 2027) foi estimado em aproximadamente R\$ 1,35 bilhão.

Em consulta pública, houve mais de 500 manifestações, sendo que mais de 99% das contribuições foram a favor da incorporação da tecnologia. Em audiência pública, realizada em dezembro de 2022, todos os 16 manifestantes expressaram qualitativamente opiniões a favor de sua incorporação. A PTC Farmacêutica do Brasil LTDA., por sua vez, reforçando o compromisso com a

sustentabilidade do sistema, ofertou desconto adicional de 37% no preço do medicamento, consistindo em um dos menores preços praticados no mundo para o inotersena.

Por fim, na 116ª reunião ordinária da CONITEC, em março de 2023, decidiu-se pela não incorporação da tecnologia. Em sua decisão, está explícito o entendimento de que: há necessidades não atendidas em pacientes com PAF-TTR no país; e que há evidência de eficácia de boa qualidade em relação a progressão da polineuropatia e qualidade de vida. Contudo considerou-se a restrição orçamentária e o custo elevado para a não incorporação da tecnologia.

Considerações e motivação para a nova submissão

Conforme apresentado anteriormente, há o entendimento de que a necessidade terapêutica difere entre pacientes em estágio 1 e em estágio 2. Enquanto pacientes em estágio 1 podem ter a doença com uma evolução mais insidiosa, pacientes em estágio 2 usualmente apresentam franca evolução da doença. O uso do TEGSEDI® (inotersena) no estágio 2 da doença pode evitar a progressão para perda da deambulação, estágio irreversível e sem tratamento disponível. Dessa forma:

- **Propomos a incorporação do inotersena exclusivamente para pacientes em estágio 2 da doença;**
- **Preço proposto de R\$16.284.77 por seringa preenchida com 284 mg de inotersena considerando 47% de desconto sobre o PMVG sem imposto.**

Neste dossiê, apresentamos os dados de eficácia, segurança e custo-efetividade do TEGSEDI® (inotersena), em pacientes com PAF-TTR em estágio 2 da doença, para o qual o tafamidis não possui efetividade documentada e, consequentemente, não possui indicação de uso no SUS. Os estudos clínicos de TEGSEDI® (inotersena) demonstram, através de resultados de eficácia clinicamente e estatisticamente significativos, retardo na progressão da doença e melhora na qualidade de vida dos pacientes com PAF-TTR em estágio 2. Utilizando as novas premissas econômicas e a população com especificamente o estágio 2 da doença, o TEGSEDI® (inotersena) apresenta uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1,5 milhões/AVAQ, quando comparado ao melhor tratamento de suporte disponível. Por sua vez, o ganho incremental 6,48 AVAQs apresentado pelo TEGSEDI® (inotersena) reforça os resultados significativos para os pacientes. Na análise de impacto orçamentário, estimamos que o custo do tratamento dos pacientes em estágio 2, para o qual não há terapia disponível, seja de R\$ 328 milhões entre 2024 e 2028, considerando o cenário com dados de mundo real.

Adicionalmente, é importante destacar que atualmente há contrato vigente entre a PTC e o Ministério da Saúde, com a aquisição de 1.272 seringas preenchidas de inotersena por um valor de

R\$ 40.836,61 a unidade, acrescida de doação de 44 seringas, perfazendo um valor total de aproximadamente R\$ 52 milhões.(2) Além disso, houve em outubro de 2023, um pedido de acréscimo ao contrato de 25%, sendo solicitado a aquisição de mais 304 seringas e mais 12 seringas doadas, resultando em um montante total de R\$ 64 milhões.(3)

Sobre a implementação, outro ponto relevante é a forma de autoadministração que viabiliza a autonomia dos pacientes e cuidadores ao não onerar ou sobrecarregar o sistema de saúde, além de eliminar o limitante geográfico para sua utilização, uma vez que a proximidade dos Centros de Infusão ou serviços de saúde especializados (como visto em diversas doenças raras de cunho genético), não é condição obrigatória para um efetivo tratamento medicamentoso. Esse fato possibilita maior facilidade de implementação, com redução de inequidades em saúde, uma vez que o tratamento adequado pode ser oferecido mesmo para pacientes com residência distante dos grandes centros, o que leva a desafios logísticos, com custeio de transporte pelos municípios ou então pelo próprio paciente.

Ademais, oferecemos gratuitamente, através de adesão voluntária, um programa de suporte ao paciente que visa o treinamento para a autoadministração e monitoramento para os pacientes com PAF-TTR em uso inotersena. Essa particularidade promove maior segurança e acesso dos pacientes ao tratamento, incluindo àqueles com necessidade de cuidados especiais, uma vez que o acompanhamento visa resolver aspectos práticos do dia a dia, incluindo o armazenamento e o acondicionamento adequado do medicamento, estratégias para o aumento da adesão ao tratamento e orientações sobre o procedimento de autoadministração com resolução rápida de dúvidas ao paciente e/ou cuidador. Esses aspectos de assistência farmacêutica são geralmente pouco abordados em consultas clínicas, mesmo em Centros de Referência, contudo exercem papel importante para assegurar a eficiência do tratamento, atingindo a efetividade esperada e reduzindo desperdícios. A PTC Farmacêutica reforça o compromisso de continuar com a oferta gratuita do programa de suporte ao paciente enquanto o medicamento permanecer incorporado no SUS, podendo este fato ser incluído no contrato de compra do Ministério da Saúde, trazendo assim a garantia de realização ao perante órgão.

Por fim, com base nos achados descritos neste parecer é notória a eficácia de TEGSEDI® (inotersena), tanto do ponto de vista da indicação terapêutica ao comprovar a eficácia para o tratamento da doença, quanto à competência em influenciar positivamente a qualidade de vida dos pacientes.

RESUMO EXECUTIVO: TEGSEDI® (inotersena)

Título	TEGSEDI® (inotersena) no tratamento da polineuropatia de estágio 2 em pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR).
Tecnologia envolvida	TEGSEDI® (inotersena)
Descrição da tecnologia	TEGSEDI® (inotersena) é um silenciador do gene TTR que reduz os níveis de proteína TTR variante e selvagem secretada pelo fígado, órgão que é a fonte primária da produção de TTR. Ao silenciar a produção da proteína TTR e diminuir a quantidade desta proteína circulante no plasma, o tratamento com TEGSEDI® (inotersena) resulta em uma redução de depósito de fibrilas amiloides de TTR e pode, portanto, retardar, interromper ou reverter a progressão da doença e, consequentemente, a melhorar a qualidade de vida dos pacientes tratados.
População-alvo	Pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada a transtirretina (PAF-TTR), em estágio 2.
Valor de Aquisição da Tecnologia + Desconto de 47%	PMVG SEM IMPOSTO – 47% = R\$ 16.284,77 por dose PMVG 18% - 47% = R\$ 22.855,43 por dose O desconto ofertado de 47% será aplicado independente da modalidade escolhida pelo Ministério da Saúde (Importação direta via nacionalizada) e garantida a sua manutenção enquanto perdurar a incorporação no SUS.
Descrição da evidência científica clínica	Os resultados identificados demonstram o potencial que TEGSEDI® (inotersena) possui no tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio 2. Para os desfechos de eficácia, foram obtidos resultados clinicamente e estatisticamente significativos, sendo observado uma redução na formação de depósitos amiloides de TTR, podendo, portanto, retardar, interromper ou reverter a progressão da doença e, consequentemente, a aumentar a qualidade de vida dos pacientes tratados. Em relação ao perfil de segurança, foi observado que com o manejo adequado e monitoramento dos pacientes o tratamento obteve uma boa tolerabilidade. Assim, os benefícios esperados superam amplamente os potenciais riscos associados à sua utilização, que por sua vez são minimizados pelo programa de monitoramento dos pacientes (AMAH – Atendimento e Monitoramento em Amiloidose Hereditária).
Qualidade da evidência	Alta para função neurológica, qualidade de vida e eventos adversos conforme o GRADE, quando comparado aos cuidados usuais.
Aspectos farmacoeconômicos	Modelo de custo-efetividade apresentou razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.5 milhões /AVAQ. O impacto orçamentário para o estágio 2, é de aproximadamente R\$ 57 milhões no primeiro ano e R\$ 328 milhões em cinco anos.
Decisões de Agências Internacionais	O National Institute for Health and Care Excellence, o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health e o Scottish Medical Consortium incorporaram a tecnologia para pacientes com PAF-TTR estágios 1 e 2.

LISTA DE SIGLAS

ABPAR	Associação Brasileira de Paramiloidose
AIO	avaliação do impacto orçamentário
AMAH	Atendimento e Monitoramento em Amiloidose Hereditária
anti-PF4	fator 4 antiplaquetário
ATS	avaliação de tecnologias em saúde
AVAQ	anos de vida ajustado pela qualidade
AVC	acidente vascular cerebral
AVD	atividade de vida diária
AVG	anos de vida ganho
BNP	peptídeo natriurético cerebral (brain natriuretic peptide)
BPS	Banco de preços em saúde
C	comparador
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DM	diferença de médias
DM2	diabetes mellitus tipo 2
DP	desvio padrão
Eas	eventos adversos
ECG	eletrocardiograma
ECR	ensaio clínico randomizado
EP	erro padrão
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GGT	gama-glutamyl-transferase
hATTR	<i>Hereditary transthyretin amyloidosis</i>
hATTR-PN	<i>hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy</i>
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
I	intervenção
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
ICER	Institute for Clinical and Economic Review

ICr 95%	Interval de credibilidade de 95%
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IMC	índice de massa corporal
LSM	least squares mean
mNIS+7	Neuropathy Impairment Score + 7 testes neurofisiológicos
NA	não aplicável
NI	não informado
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS	Neuropathy Impairment Score
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs
NIS-R	Neuropathy Impairment Score-Reflexes
NIS-S	Neuropathy Impairment Score-Sensation
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy
NSC	Neuropathy Symptoms and Change
NT-proBNP	fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
NYHA	New York Heart Association
O	desfechos (outcomes)
OPM	órteses, próteses e materiais especiais
OR	razão de chances (odds ratio)
P	população
PAF-TTR	polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina
PBAC/PBS	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee / Pharmaceutical Benefits Scheme
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDIC	polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica
PF	preço fábrica
PMVG	preço máximo de venda ao governo
PND	Polyneuropathy Disability Score
PTC	Parecer Técnico Científico

QALY	anos de vida ajustados pela qualidade (<i>quality adjusted life years</i>)
QV	Qualidade de vida
QVRS	qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	razão de custo-efetividade incremental
RCUI	razão de custo-utilidade incremental
RM	ressonância magnética
RNA	ácido ribonucleico
RNA_m	ácido ribonucleico mensageiro
RRP	reações relacionadas com a perfusão
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6min	teste de caminhada de 6 minutos
TFG	taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TGO	transaminase glutamico-oxalacetica
TGP	transaminase glutamico-piruvica
THAOS	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey
TSH	hormônio estimulante da tireoide (thyroid stimulating hormone)
TTR	transtirretina
UPCR	relação proteína/creatinina na urina
VE	ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estágios da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, tratamentos no SUS e potencial utilização da inotersena.	21
Figura 2. Medidas de progressão da doença	32
Figura 3: Norfolk QoL-DN aumenta com a progressão da doença.	33
Figura 4: Fluxograma de inclusão de estudos.	61
Figura 5: Mudança da linha de base para o desfecho mNIS+7 e Norfolk QOL-DN, de acordo com o estágio da doença (estudo NEURO-TTR)	63
Figura 6: Análises de subgrupo para mudança da linha de base para os desfechos mNIS+7 e Norfolk QoL-DN (estudo NEURO-TTR).	64
Figura 7: Variação média entre a avaliação basal e final no escore NIS (a) e NIS-LL (b) nos subgrupos analisados por Yaras e colaboradores (2023).	64
Figura 8: Variação média entre a avaliação basal e final na subescala de força muscular do escore NIS (a) e NIS-LL (b) nos subgrupos analisados por Yaras e colaboradores (2023).	65
Figura 9: Variação média entre a avaliação basal e final na subescala de perda de sensação do escore NIS (a) e NIS-LL (b) nos subgrupos analisados por Yaras e colaboradores (2023).	66
Figura 10: Variação média entre a avaliação basal e final na subescala de reflexos do escore NIS (a) e NIS-LL (b) nos subgrupos analisados por Yaras e colaboradores (2023).	67
Figura 11: Progressão dos valores médios dos pacientes com PAF no estágio 1 e 2 para o desfecho NIS.	68
Figura 12: Progressão dos valores médios dos pacientes com PAF no estágio 1 e 2 para o desfecho CADT.	69
Figura 13: Estrutura do modelo utilizado nas avaliações do NICE e do CADTH.	79
Figura 14. Estrutura do modelo utilizado nas avaliações do ICER.	79
Figura 15: Estrutura do modelo.	82
Figura 16: Estrutura do modelo em TreeAge (subárvore: inotersena).	84
Figura 17: Estrutura do modelo em TreeAge (subárvore: cuidados usuais).	85
Figura 18: Curvas de sobrevida projetadas, de acordo com o estágio da doença.	89
Figura 19: Curvas de extrapolação da taxa de descontinuação do Inotersena (20 anos).	91
Figura 20: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade.	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Custos dos medicamentos registrados para PAF-TTR estágio 2 no Brasil.	20
Tabela 2: Estágios da doença, sintomas, qualidade de vida e alternativas farmacológicas.....	22
Tabela 3: Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas.	27
Tabela 4: Tratamento para sintomas clínicos da PAF-TTR.....	36
Tabela 5: Preço proposto para incorporação.....	50
Tabela 6: Estrutura mínima do programa AMAH.....	53
Tabela 7: Exames disponíveis no programa de monitoramento e sua frequência mínima.....	55
Tabela 8: Protocolo de interações do programa, de acordo com a classificação de risco.	57
Tabela 9: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.....	58
Tabela 10: Estratégias de busca completas.	59
Tabela 11: Protocolos de interesse identificados no portal ClinicalTrials.gov.....	62
Tabela 12: Risco de viés de ECR, avaliado através da ferramenta RoB 2.0	70
Tabela 13: Risco de viés de estudos não comparados, avaliado através da ferramenta JBI checklist for case series (non-randomized experimental studies).	70
Tabela 14: Risco de viés de estudos não comparados, avaliado através da ferramenta JBI checklist for Analytical Cross Sectional Studies	71
Tabela 15: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE, para os desfechos primários de eficácia, considerando pacientes com estágio 2 da doença.	72
Tabela 16: Componentes da questão de pesquisa.	76
Tabela 17: Resumo das definições utilizadas no modelo.	83
Tabela 18: Parâmetros demográficos do modelo.....	86
Tabela 19: Mortalidade anual e por ciclo (4 semanas), de acordo com idade e estágio da doença. ..	87
Tabela 20: Sobrevida mediana em anos, de acordo com estágio da doença, para um indivíduo de 32,5 anos de idade.....	89
Tabela 21: Progressão clínica com o uso de Inotersena.....	91
Tabela 22: Progressão clínica com cuidados usuais.....	92
Tabela 23: Valores de utilidade conforme estágio e mutação.....	93
Tabela 24: Parâmetros de utilidade para o modelo.....	93
Tabela 25: Utilidade incremental intra-estágio em função do uso de inotersena.....	94
Tabela 26: Desutilidade decorrente de eventos adversos com inotersena.....	94
Tabela 27: Desutilidade atribuída ao cuidador, de acordo com estágio da doença do paciente.	96
Tabela 28: Parâmetros para os custos das intervenções.....	97
Tabela 29: Valores de atendimentos, exames e hospitalizações (SUS).....	99
Tabela 30: Consumo anual e custo médio por paciente.	100
Tabela 31: Custos de acompanhamento por estágio da doença (anual e por ciclo).	101
Tabela 32: Eventos adversos com o uso do inotersena.....	102
Tabela 33: Custo dos eventos adversos (SUS).....	102
Tabela 34: Custo dos eventos adversos por ciclo.	103

Tabela 35: Outros custos do modelo, inseridos em transição de ciclos.....	104
Tabela 36: Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o cenário principal.....	105
Tabela 37: Resultados de custo-utilidade incremental na análise de sensibilidade determinística...	106
Tabela 38. Tratamentos para PAF-TTR em estágio 2 disponíveis na ANVISA e dados posológicos.	108
Tabela 39. Custo unitário dos medicamentos com indicação de PAF-TTR em estágio 2	109
Tabela 40. Comparação de custos anuais de tratamento considerando o cenário nacionalizado - PMVG 18%.....	109
Tabela 41. Comparação de custos anuais de tratamento considerando o cenário de importação direta - PMVG sem imposto.....	110
Tabela 42. Comparativo de custo anual dos tratamentos de PAF-TTR no estágio 2.	110
Tabela 43: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de inotersena.....	113
Tabela 44: Parâmetros demográficos e de uso das tecnologias.....	116
Tabela 45. Projeção populacional utilizada no Impacto orçamentário da inotersena em consonância com os dados de mundo real de tafamidis – DATASUS.	117
Tabela 46. Comparação entre a taxa de adoção de tafamidis em relação aos parâmetros utilizados nos modelos de impacto orçamentário da inotersena.....	118
Tabela 47: Custos relacionados à intervenção.....	119
Tabela 48: Parâmetros utilizados no modelo de impacto orçamentário.....	120
Tabela 49: Impacto orçamentário da incorporação do inotersena para PAF-TTR estágio 2.	121

SUMÁRIO

1. Motivação para a submissão	18
1.1. Objetivo do parecer	18
1.2. Motivação para a submissão.....	18
2. Descrição clínica.....	24
2.1. Características gerais	24
2.2. Epidemiologia.....	25
2.3. Classificação	26
2.4. Apresentação Clínica.....	27
2.5. Diagnóstico.....	28
2.5.1. Sinais e sintomas.....	28
2.5.2. Biópsia tecidual.....	29
2.5.3. Teste genético.....	30
2.5.4. Diagnóstico diferencial	30
2.6. Progressão da doença	31
2.6.1. Medidas de progressão da doença	31
2.6.2. Medidas de QV	32
2.7. Sobrevida	33
2.8. Carga da doença para pacientes e seus cuidadores	34
3. Manejo da doença e necessidade clínica não atendida	36
3.1.1. Transplante hepático	37
3.2. Tratamento medicamentoso específico.....	38
3.2.1. Tafamidis.....	38
3.2.2. Diflunisal	39
3.2.3. Patisirana	40
3.2.4. Vutrisirana	40
3.2.5. Inotersena.....	41
3.3. Necessidades médicas não atendidas	42
4. Descrição da tecnologia.....	43
4.1. Ficha técnica(63).....	44
4.2. Alternativas disponíveis no SUS.....	48
4.3. programa de acompanhamento de pacientes	48

4.4.	<i>Preço proposto para incorporação.....</i>	50
5.	Programa de suporte ao paciente.....	52
6.	Revisão sistemática da literatura.....	58
6.1.	<i>Objetivo.....</i>	58
6.2.	<i>Metodologia.....</i>	58
6.2.1.	Bases de dados e estratégia de busca	58
6.2.2.	Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos.....	59
6.2.3.	Avaliação da qualidade da evidência	60
6.3.	<i>Resultados.....</i>	60
6.3.1.	Seleção e inclusão de estudos	60
6.3.2.	Descrição dos resultados da eficácia e segurança de inotersena em pacientes com PAF-TTR em estágio 2.....	63
6.3.3.	Risco de viés dos estudos incluídos	69
6.3.4.	Avaliação da qualidade da evidência	71
6.4.	<i>Considerações sobre a revisão sistemática.....</i>	73
7.	Análise de custo-efetividade	75
7.1.	<i>Questão de Pesquisa</i>	75
7.2.	<i>Metodologia.....</i>	76
7.2.1.	Precedentes da avaliação econômica.....	76
7.2.2.	Princípios gerais da estrutura de modelagem	77
7.2.3.	Definição da população em estudo	80
7.2.4.	Intervenção proposta no modelo	80
7.2.5.	Comparadores	80
7.2.6.	Descrição da estrutura do modelo	81
7.2.7.	Parâmetros do Modelo	86
7.2.8.	Análises de sensibilidade	104
7.3.	<i>Resultados.....</i>	104
7.3.1.	Resultados principais.....	104
7.3.2.	Análise de sensibilidade determinística.....	105
7.4.	<i>Considerações sobre a análise de custo efetividade.....</i>	107
8.	AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	112
8.1.	<i>Contexto e questão de pesquisa</i>	112
8.2.	<i>Metodologia.....</i>	112
8.2.1.	Precedentes da análise do impacto orçamentário	112

- 8.2.2. Princípios gerais da análise do impacto orçamentário 113
- 8.2.3. Descrição do modelo 114
- 8.2.4. Parâmetros do modelo 115
- 8.3. Resultados..... 120**
- 8.4. Considerações sobre a análise impacto orçamentário 122**
- 9. REFERÊNCIAS 124**

1. Motivação para a submissão



1.1. Objetivo do parecer

TEGSEDI® (inotersena) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina:

Pacientes adultos em estágio 2.

- Houve decisão de não incorporação do inotersena para pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR) em estágio 2 e pacientes que não respondem a tafamidis meglumina em estágio 1.
- A decisão de incorporação não foi unânime, sendo baseada majoritariamente em aspectos econômicos, os quais foram exaustivamente discutidos pelo Comitê de medicamentos da CONITEC.
- Em comparação com o estágio 1, pacientes com PAF-TTR em estágio 2 possuem maior impacto na qualidade de vida, com esperada evolução para perda de deambulação (uso de cadeira de rodas ou restrição ao leito) caso não tratados; após a perda de deambulação não há tratamento farmacológico para esses pacientes, sendo a condição irreversível.
- Novo consenso Brasileiro, estudos com dados da população Brasileira (RWD) e novo estudo de qualidade de vida de inotersena foram incluídos no dossier.
- Há três medicamentos registrados no Brasil para o tratamento de PAF-TTR em estágio 2, possuindo efetividade semelhante. Nenhum deles está incorporado no SUS.
- Entre os medicamentos para o tratamento de pacientes em estágio 2, a inotersena é o que apresenta menor preço anual, maior comodidade em seu uso e maior experiência de utilização. (Único em bula que permite a autoadministração pelo paciente - subcutâneo)
- A presente proposta de incorporação se direciona a pacientes em estágio 2, correspondente a 19% da população com PAF-TTR, sendo os pacientes com maior necessidade de acesso a um tratamento farmacológico específico.
- Apresentamos nova proposta comercial, com valor proposto de R\$ 16.284,77 por dose correspondendo a um desconto de 47% frente ao PMVG sem imposto, na modalidade de importação direta ou PMVG 18% na modalidade Nacionalizado.

1.2. Motivação para a submissão

A PTC Farmacêutica do Brasil, em fevereiro de 2022, submeteu à CONITEC o pedido de incorporação de inotersena para pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar

associada à transtirretina (PAF-TTR) em estágio 2 e pacientes que não respondem a tafamidis meglumina em estágio 1. A indicação proposta visou atender a atual e total necessidade médica não atendida do Brasil, uma vez que os pacientes que se encontram nestas situações não dispõem de alternativas oferecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O Plenário da CONITEC reconheceu a eficácia e a segurança da inotersena, com elevada qualidade de evidência e importante tamanho de efeito. Além disso, reconheceu que o tratamento atende a uma necessidade médica atualmente não atendida pelo sistema, bem como o esforço da PTC em ofertar o máximo de desconto possível, além de um programa abrangente de suporte, assegurando não apenas o monitoramento dos parâmetros de segurança, mas também a adesão ao tratamento, o acompanhamento multidisciplinar, bem como a redução de custos para o sistema de saúde.

Apesar da Comissão reconhecer a robustez das evidências apresentadas, a decisão da CONITEC foi de não recomendar a incorporação da inotersena para pacientes adultos com PAF-TTR em estágio 2 e pacientes que não respondem à terapia atualmente disponível no SUS no estágio 1 (tafamidis meglumina). Salientamos que no processo de consulta pública, mais de 99% das contribuições foram a favor da incorporação da tecnologia. Em audiência pública, realizada em dezembro de 2022, todos os 16 manifestantes expressaram qualitativamente opiniões a favor de sua incorporação. A decisão de não recomendação, de acordo com nossa análise, foi baseada unicamente em custos, considerando fatores externos ao processo de incorporação, como a extensão orçamentária do país.

Em relação ao impacto orçamentário para o sistema, entendemos que é fundamental o papel da CONITEC garantir a sustentabilidade do sistema, priorizando pela incorporação de tecnologias com efetividade comprovada, que promovam equidade, atendam a necessidades de saúde, dentro de um custo que não destoe de tecnologias em um contexto similar.

Ainda dentro da esfera econômica, apesar da PTC se posicionar contra a uma estratégia de acesso baseada em demandas judiciais, não se pode negar sua existência. Frente a necessidades não atendidas e a disponibilidade de três medicamentos efetivos para o tratamento desses pacientes, é esperado que aconteça o acesso aos medicamentos a uma parcela da população, que acabam impactando não somente o Ministério da Saúde,

mas principalmente estados e municípios, para os quais as compras usualmente são realizadas tendo por base o preço máximo de venda ao governo com incidência de impostos. Como pode ser observado na Tabela 1, o custo anual esperado por paciente com os preços atualmente praticados varia de R\$ 2,1 a R\$ 3,1 milhões de reais (com a inotersena sendo o medicamento de menor custo). Por outro lado, com a oferta para incorporação através da aquisição por importação direta, resultaria em um custo para o SUS de aproximadamente R\$ 846,8 mil por anos por paciente, correspondendo a uma economia de 48 a 65%.

Tabela 1: Custos dos medicamentos registrados para PAF-TTR estágio 2 no Brasil.

Medicamento	Posologia	Custo por dose	Custo anual
Inotersena nonadecassódica – Preço proposto^a	300mg SC 1x/semana	R\$ 16.284,77	R\$ 846.808,04
Inotersena nonadecassódica – Compras públicas	300mg SC 1x/semana	R\$ 40.836,61 ^b	R\$ 2.123.503,72
Inotersena nonadecassódica - PMVG 18%	300mg SC 1x/semana	R\$ 43.123,45	R\$ 2.242.419,40
Patisirana - PMVG 18%	0,3 mg por kg a cada 3 semanas IV	R\$ 191.244,99 ^c	R\$ 3.314.913,16
Vutrisirana - PMVG 18%	25mg SC 1x a cada 3 meses	R\$ 580.109,82	R\$ 2.320.439,28

^a Preço proposto por modalidade de importação direta.

^b Contrato DLOG/SE/MS n. 61/2023.

^c Equivalente a 3 ampolas de 10 mg para paciente com 70kg – peso médio da população brasileira.

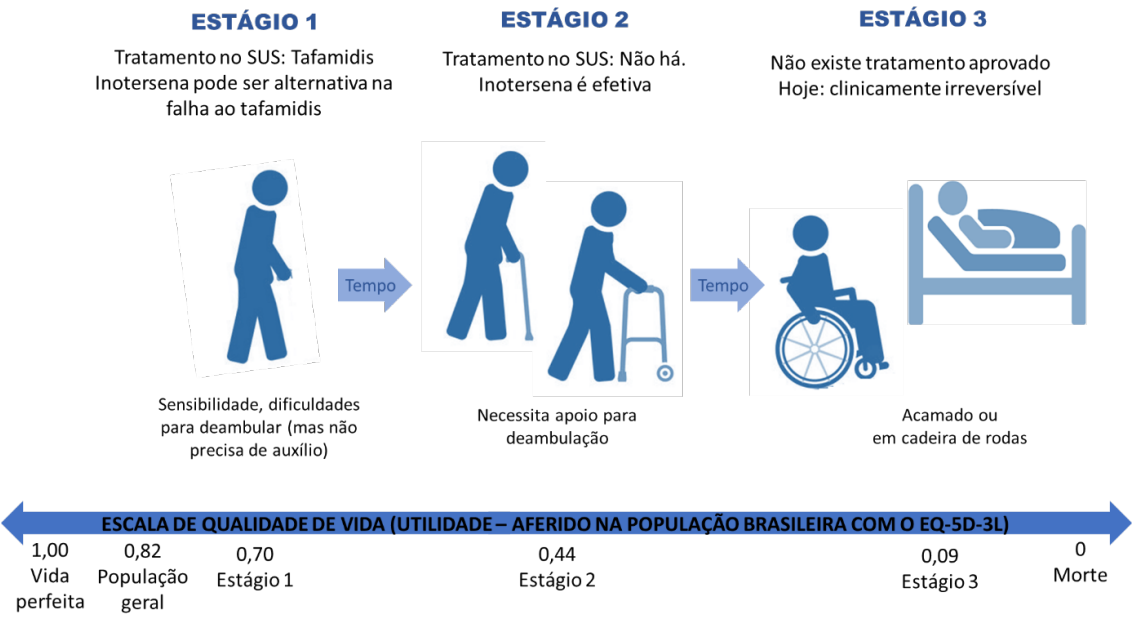
Lista CMED referente a 23 de outubro de 2023.(1)

Ademais, em comparação à patisirana, pelo inotersena ser um tratamento subcutâneo, o seu custo logístico, custo de administração e necessidade de estrutura são menores, seja pela comodidade posológica tanto quanto pela ausência de medicamentos pré-infusionais, centros de infusão ou hospitais e profissionais de saúde adequados para a infusão. Além disso, como parte da proposta, a PTC se compromete em manter a oferta do programa de acompanhamento e suporte do paciente, conforme enviado, para todos os pacientes em uso de inotersena enquanto o medicamento permanecer incorporado no SUS, o que reduz custos com acompanhamento e exames, além de mitigar potenciais eventos adversos.

Um outro aspecto importante que não foi discutido no Plenário da CONITEC é que pacientes com estágio 1 e estágio 2 possuem necessidades não atendidas diferentes, e que,

apesar de ser importante prover um adequado tratamento para os pacientes em estágio 1, os pacientes em estágio 2 urgem por alternativas terapêuticas efetivas. Digno de nota, o estágio mais crítico da doença para intervenção pode ser considerado o estágio 2, uma vez que o paciente ainda mantém a capacidade de deambular, havendo ainda tratamento disponível. O fato de ter progredido para o estágio 2 mostra importante evolução da doença, com a perda de deambulação (evolução para o estágio 3) sendo bastante provável nos anos subsequentes (Figura 1). Nesse contexto, a perda da deambulação, com necessidade de cadeira de rodas ou restrição ao leito, consiste no mais importante marco da evolução da doença, com dramático impacto na qualidade de vida, funcionalidade e produtividade. Aliado ao fato de que não há tratamentos disponíveis para pacientes com PAF-TTR em estágio 3, o tratamento do indivíduo em estágio 2 da doença acaba sendo de suma importância, podendo interromper a evolução natural para perda de deambulação, e em certos casos promover ainda regressão dos sintomas.

Figura 1: Estágios da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, tratamentos no SUS e potencial utilização da inotersena.



Fonte: Elaboração própria

Na Tabela 2 contrastamos os sintomas, qualidade de vida e alternativas terapêuticas para pacientes com PAF-TTR em seus diferentes estágios. Pacientes em estágio 1 possuem sintomas leves, limitados aos membros inferiores, mas permanece uma independência

funcional importante, por exemplo, deambulando sem necessidade de dispositivos como bengala ou andador. A qualidade de vida é comprometida (utilidade 0,697 na população brasileira), contudo é relativamente próxima à da população brasileira geral (0,824).(4) Boa parcela desses pacientes atualmente responde ao tafamidis meglumina, já incorporado no SUS.

Atualmente, estima-se que 19% da população com PAF-TTR corresponda a pacientes em estágio 2.(5–7) Esses pacientes, em geral, possuem sintomas moderados, não limitados a membros inferiores, mas também atingindo tronco e membros superiores. Possuem preservada certa independência, contudo necessitam de apoio para deambulação como bengalas e andadores. Os sintomas de cunho motor e sensitivo, além de sua limitação funcional, possuem impacto importante na qualidade de vida. A utilidade estimada em pacientes brasileiros com estágio 2 da doença é de 0,433, cerca de metade da qualidade de vida média da população brasileira. Mais relevante, espera-se que esses pacientes, se não tratados, evoluam para o estágio 3, que corresponde a importante grau de limitação e dependência, com esses pacientes estando em uso de cadeira de rodas ou restritos ao leito, não possuindo nenhuma terapia que possa reverter esse estado. Em comparação aos pacientes em estágio 1, os pacientes em estágio 2 possuem consequências muito maiores caso não sejam tratados adequadamente, perdendo a oportunidade de interromper a progressão da doença, ou até mesmo regredi-la, se tratados oportunamente. Adicionalmente, em contraste com a maior necessidade terapêutica, inexistem opções farmacológicas para o tratamento desses pacientes no SUS, apesar de atualmente três medicamentos estarem registrados junto à ANVISA para essa indicação terapêutica.

Tabela 2: Estágios da doença, sintomas, qualidade de vida e alternativas farmacológicas.

Estágio^a	Sintomas^a	Alternativas farmacológicas	Utilidade^b
Estágio 1 (leve)	Leve, ambulatorial, sintomas limitados aos membros inferiores.	Há quatro medicamentos aprovados. Tafamidis meglumina está incorporada no SUS	0,697
Estágio 2 (intermediário)	Moderado, deterioração neuropática adicional, ambulatorial, mas requer assistência.	Há três medicamentos aprovados pela ANVISA, contudo nenhum disponível no SUS	0,433
Estágio 3 (avanzado)	Grave, acamado/cadeira de rodas, com fraqueza generalizada.	Não há tratamento farmacológico aprovado na ANVISA	0,09

^aClassificação e sintomas de acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar(8)

^bValores de utilidade na população brasileira, conforme estudo THAOS (5,6)

Fonte: elaboração própria

Em relação ao impacto orçamentário, a estimativa caso restringisse ao tratamento de pacientes em estágio 2 seria aproximadamente 35% menor em relação à estimativa apresentada na submissão anterior que abrangia também o tratamento de pacientes em estágio 1 não respondedores ao tafamidis. Apesar dessa redução esperada em relação ao volume de vendas, a PTC mantém sua proposta comercial anterior com acréscimo de mais 10%, contabilizando uma oferta de desconto total de 47% frente ao PMVG, arcando com custos decorrentes de modalidade de importação direta caso o Ministério opte por essa forma de aquisição.

Assim, entendemos que a incorporação seletiva para pacientes em estágio 2 da doença possibilita ao SUS o fornecimento do medicamento àqueles que mais precisam, a um custo sustentável para o sistema de saúde.

2. Descrição clínica



2.1. Características gerais

A Amiloidose Hereditária relacionada a transtirretina com polineuropatia, historicamente também conhecida como polineuropatia amiloidótica familiar relacionada a transtirretina (PAF-TTR), é uma doença muito rara, multissistêmica, progressivamente debilitante e fatal.

A condição é causada por uma mutação hereditária no gene da transtirretina (TTR) e se manifesta com formação de depósitos amiloides, que, se não tratadas, podem causar um quadro de polineuropatia sensitivo-motora, autonômica e disfunção de múltiplos órgãos.(9–11) Por ser de herança autossômica dominante, o que significa que apenas um dos pais é necessário para transmitir a mutação do gene TTR, cada criança tem 50% de chance de herdar a mutação quando um dos pais tem a doença.(12) Mais de 130 mutações no gene TTR foram identificadas, das quais Val30Met é a mais comum, e diferentes mutações podem levar a diferenças na apresentação clínica, idade de início e progressão da doença.

Foi descrita pela primeira vez em áreas endêmicas de Portugal e posteriormente no Japão e na Suécia, e agora é considerada uma doença mundial.(13) A PAF-TTR é uma doença progressiva, devastadora e com risco de morte. A sobrevida média desde o início da doença varia de 6 a 12 anos e o envolvimento cardíaco é frequentemente a causa da morte. O diagnóstico precoce geralmente é facilitado pela história familiar positiva, manifestações neurológicas como polineuropatia dependente do comprimento e disfunção autonômica e presença da variante exclusiva da transtirretina (TTR) Val30Met. Em análise de 160 pacientes brasileiros com PAF-TTR, realizada pelo estudo THAOS (*Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey*) foi verificada idade mediana de início dos sintomas de 32,5 anos. (14)

As perspectivas da PAF-TTR mudaram nas últimas décadas com o desenvolvimento de novas terapias. O tafamidis, estabilizador seletivo de TTR, foi o primeiro medicamento aprovado pelas agências de saúde europeias e latino-americanas para o tratamento de PAF-TTR, mostrando redução da progressão da doença em pacientes com doença no estágio 1, porém com uma expressiva porcentagem de não resposta ao tratamento. Esse é o único medicamento incorporado no SUS para essa condição, mas apenas para pacientes com estágio 1 da doença. Diflunisal, um antigo anti-inflamatório não esteroide, é um

estabilizador não seletivo da TTR e é outra opção terapêutica, contudo não registrado no Brasil.(15,16) Recentemente, outros dois fármacos silenciadores genéticos, inotersena e patisirana, tiveram resultados favoráveis em ensaios clínicos randomizados internacionais que incluíram pacientes com diferentes estágios da doença.(9,17)

2.2. Epidemiologia

A prevalência mundial estimada de PAF-TTR é de 10.000 (1/1.000.000 de pessoas).(13) Até o ano de 1990, PAF-TTR era considerada uma doença rara e endêmica em Portugal, Japão, Suécia e Brasil.(18) No entanto, um número crescente de casos de início tardio, geralmente esporádicos, também foi diagnosticado por meio de achados de biópsia e sequenciamento do gene TTR. A PAF-TTR já foi relatada em 29 países, incluindo muitos países da Europa, EUA e China. (19–21)

Um estudo epidemiológico nacional da PAF-TTR em Portugal, publicado em 2018, mostrou que a incidência média é de 0,87 por 100.000 pessoas por ano, correspondendo a 71 novos pacientes a cada ano.(22) A prevalência estimada de PAF-TTR em 2016 foi de 22,93 por 100.000 adultos, correspondendo a 1.865 indivíduos com a doença em Portugal (45,8% do sexo masculino, idade média de $52,3 \pm 15,4$ anos). (22)

Ainda, em um estudo recente publicado em 2018, a população global de pessoas com PAF-TTR foi estimada em 10.186, com um intervalo de 5.526 a 38.468; no Brasil a estimativa variou de 623 a 5.078 indivíduos.(13) A estimativa foi baseada na prevalência conhecida em Portugal, Suécia e regiões específicas do Japão, além da encontrada em sete países principais (França, Itália, Turquia, Chipre, Bulgária, Alemanha e Holanda). Mesmo com o aumento da conscientização sobre a doença entre os médicos e o uso mais amplo de testes genéticos, é provável que a incidência da PAF-TTR no Brasil, continua sendo a máxima apresentada no estudo epidemiológico de SCHIMIDT et al., 2018. (13)

A variante mais comum em todo o mundo, especialmente nas regiões endêmicas, é o *Val30Met*. Nas áreas endêmicas do norte da Suécia, a prevalência da mutação *Val30Met* é de 4%, com penetrância de apenas 11% aos 50 anos de idade. Por outro lado, a penetrância é alta em Portugal (80% em 50 anos) e no Brasil (83% em 63 anos). (23)

A prevalência da PAF-TTR no Brasil ainda é desconhecida. De acordo com o estudo THAOS, no Brasil, foram identificados 341 casos entre 2007 e 2021.(24) Outro registro, de

um centro de referência para pacientes com PAF-TTR, o CEPARM, identificou 237 casos da doença entre 1991 e 2017. (25)

Em relação aos estágios clínicos, análise inicial do estudo THAOS realizada em 2016, com pacientes brasileiros exclusivamente, observou que 94,6% (88 de 93) dos pacientes avaliados possuíam mutação Val30Met. Desses, 71% apresentavam estágio 1 da doença, 19% apresentavam estágio 2 e 10% apresentavam estágio 3.(5,6) Em relato atualizado deste mesmo estudo, com 162 pacientes, a prevalência da mutação se manteve, sendo verificada em 91,4% dos pacientes com PAF-TTR. (26) Mais recentemente, análise publicada dos dados de linha de base de uma coorte de 108 pacientes em um único centro de referência no Brasil (Universidade Federal do Rio de Janeiro) e um estudo de sobre condutas clínicas de PAF-TTR que contou com a opinião dos maiores médicos especialistas de PAF-TTR no país(6), encontrou valores semelhantes ao estudo THAOS. (27)

2.3. Classificação

A PAF-TTR é classificada em três estágios, sendo estes proposto por Coutinho, e adotado no PCDT vigente: (8,23)

- Estágio 1: Neuropatia sensorial e motora limitada aos membros inferiores, dor e sensação térmica gravemente comprometidas; comprometimento motor leve; deambulação sem auxílio.
- Estágio 2: A neuropatia progride para membros superiores e tronco; amiotrofia nos membros superiores e inferiores; comprometimento motor moderado; deambulação com auxílio.
- Estágio 3: Estágio terminal, acamado ou em cadeira de rodas; neuropatia sensorial, motora e autonômica grave em todos os membros.

Embora em menor frequência, outra classificação utilizada é o escore de incapacidade da neuropatia periférica modificada (PND, *polyneuropathy disability score*): (18,23)

- I. Distúrbios sensoriais, mas com a capacidade de locomoção preservada.
- II. Dificuldades em caminhar, mas sem a necessidade da utilização de um acessório (exemplo: bengala, muleta).
- IIIa. É necessário utilizar um acessório para caminhar (exemplo: bengala ou muleta).

- IIIb. São necessários dois acessórios para caminhar (exemplo: duas muletas).
- IV. Paciente limitado a uma cadeira de rodas ou cama.

As classificações são sumarizadas na Tabela 3.

Tabela 3: Estágio da doença de acordo com a gravidade dos sintomas.

Estágio	Sintomas	PND
Estágio 0	Assintomático	-
Estágio 1 (Estágio inicial)	Leve, ambulatorial, sintomas limitados aos membros inferiores.	I. Distúrbios sensitivos nas extremidades, contudo a capacidade de deambulação encontra-se preservada. II. Dificuldade para deambulação, porém sem a necessidade de bengala.
Estágio 2 (Estágio intermediário)	Moderado, deterioração neuropática adicional, ambulatorial, mas requer assistência.	IIIa. Necessário uma bengala ou muleta para deambulação. IIIb. Necessário duas bengalas ou duas muletas para deambulação.
Estágio 3 (Estágio avançado)	Grave, acamado/cadeira de rodas, com fraqueza generalizada.	IV. Paciente confiado à cadeira de rodas ou cama.

PND: *polyneuropathy disability score*.

Fonte: Adaptada do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar e segunda edição do Consenso Brasileiro de 2023. (8,23)

2.4. Apresentação Clínica

A PAF-TTR é uma doença rara, com diversas manifestações clínicas, que é, em parte, determinada pelo genótipo. O início do PAF-TTR varia da segunda à nona década de vida, dependendo das populações. Com base na idade de início dos sintomas, os pacientes com PAF-TTR podem ser divididos em início precoce (< 50 anos) e início tardio ($\geq$ 50 anos). Nos países endêmicos, excluindo a Suécia, a maioria dos pacientes tem início precoce, com idade média de início entre 30 e 33 anos. (23)

A PAF-TTR é uma doença com importante variabilidade de sintomas, que geralmente começam com desconforto (dormência, formigamento, alfinetes e agulhas) nos pés, o que leva à perda sensorial e percepção da dor. O déficit neurológico então progride para as pernas e membros superiores, resultando em uma perda profunda da função motora. (28,29)

Os sintomas autonômicos normalmente se seguem, incluindo tontura, desmaios, vômitos, diarreia grave ou constipação e bexiga neurogênica, que pode eventualmente se tornar fatal. Nos homens, a disfunção erétil é uma característica precoce que pode preceder os sintomas de neuropatia sensorial. (29) A gravidade dos sintomas aumenta à medida que

a doença progride, resultando em um declínio contínuo e rápido na HRQoL (usado de forma intercambiável com QV doravante) de pacientes e suas famílias e cuidadores. Outras manifestações incluem envolvimento renal.

Os pacientes podem apresentar manifestações cardíacas, como episódios de arritmias e distúrbios de condução graves, como bloqueio atrioventricular com desmaios, síncope ou até morte súbita.

2.5. Diagnóstico

Como a TTR amiloide se agrega em vários tecidos, os sintomas podem aparecer em vários sistemas orgânicos, em diferentes idades, e progredir em diferentes taxas. Isso torna o diagnóstico de PAF-TTR relativamente complexo. Como tal, o diagnóstico pode demorar vários anos desde os primeiros sinais e sintomas da doença. (30,31) Os médicos devem estar cientes da apresentação clínica e abordagens diagnósticas para pacientes com PAF-TTR.

Os atrasos no diagnóstico são mais prováveis de ocorrer em áreas não endêmicas ou nos casos em que não há histórico familiar da doença. Dado o rápido declínio na função neurológica e QV em pacientes com PAF-TTR, o tempo para o diagnóstico é atualmente uma barreira para o manejo ideal de pacientes.(16) No Brasil, o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de 5,9 anos.(32) Além disso, após suspeita clínica, a confirmação patológica dos depósitos amiloides e o diagnóstico genético são altamente recomendados.

A investigação diagnóstica padrão ouro para PAF-TTR envolve uma avaliação clínica abrangente dos sintomas e sinais (incluindo avaliações neurológicas, cardiológicas, renais e oftalmológicas) com uma história familiar completa. Isso é seguido por uma confirmação diagnóstica com biópsias e testes genéticos. (16)

2.5.1. Sinais e sintomas

O exame clínico pode ser realizado para identificar e determinar a gravidade das anormalidades neuropáticas envolvendo fibras nervosas pequenas e grandes usando testes específicos (por exemplo, eletromiografia com estudos de condução nervosa e resposta simpática da pele, teste de sensação quantitativo e teste autonômico quantitativo) .(16)

O quadro clínico da PAF-TTR não é único. É muito importante que o médico conheça as os sinais de alerta para suspeita da PAF-TTR e considere a genotipagem e, caso necessário, a biópsia. Em pacientes com polineuropatia sensório-motora indeterminada progressiva, uma ou mais das seguintes características devem elevar a suspeita de PAF-TTR: (33)

- 1) História familiar de neuropatia;
- 2) Hipotensão ortostática;
- 3) Disfunção sexual (disfunção erétil);
- 4) Perda de peso inexplicável;
- 5) Arritmias, bloqueios de condução, hipertrofia cardíaca e cardiomiopatia;
- 6) Síndrome do túnel do carpo bilateral;
- 7) Anormalidades renais (proteinúria ou azotemia);
- 8) Opacidades vítreas;
- 9) Queixas gastrointestinais (diarreia crônica, constipação ou diarreia);
- 10) Progressão rápida;
- 11) Falha no tratamento anterior.

Esses fatores devem ser levados em consideração com especial atenção em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, demandando rastreamento para amiloidose. (34) Contudo, importante salientar que a PAF-TTR pode se manifestar de forma isolada, sem acometimento cardíaco clinicamente relevante.

2.5.2. Biópsia tecidual

A confirmação da deposição de amiloide por biópsia tecidual é recomendada, mas não obrigatória. Glândula salivar labial, nervo periférico e gordura subcutânea abdominal são geralmente os locais de escolha. A sensibilidade da biópsia da glândula salivar labial em pacientes com PAF-TTR e mutação Val30Met é alta, variando entre 75 e 91%. (35,36) Outros tecidos podem ser biopsiados, como reto, retináculo dos flexores do carpo, pele, endocárdio ou miocárdio. (18) No Brasil, os locais preferidos são a glândula salivar labial e o nervo periférico.

Importante ressaltar que uma biópsia negativa não exclui o diagnóstico da PAF-TTR. Se a suspeita ainda for alta, outra biópsia de tecido e genotipagem precisam ser planejadas. A

confirmação tecidual ajuda no manejo de casos seletivos, especialmente em pacientes com apresentação clínica com exame neurológico e/ou testes neurofisiológicos normais/limítrofes. (37)

2.5.3. Teste genético

A confirmação genética de uma mutação TTR é altamente recomendada para o diagnóstico de PAF-TTR. Com base na experiência brasileira, diferentes testes genéticos podem ser realizados para o diagnóstico específico. Em famílias com uma mutação conhecida, devem ser realizados testes genéticos diretos para essa mutação. Pacientes com mutação desconhecida ou sem histórico familiar devem ter o sequenciamento completo do gene TTR para identificação da mutação e descrição de novas mutações. (18,23)

Apesar da testagem estar disponível no SUS, haja vista que está recomendada no PCDT vigente de PAF-TTR, pode haver limitações relacionadas ao acesso a esse teste. Atualmente há parceria estabelecida entre o laboratório Mendelics e a PTC Farmacêutica do Brasil, detentora do medicamento objeto desse parecer de inotersena, para o fornecimento gratuito de teste genético para o gene TTR para casos suspeitos de PAF-TTR em centros de referência no SUS, permitindo o diagnóstico mais precoce e em estágios iniciais.

2.5.4. Diagnóstico diferencial

Neuropatias tóxicas, metabólicas, inflamatórias, infecciosas e outras herdadas devem ser excluídas. A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC) é um diagnóstico errôneo comum, especialmente em pacientes de início tardio sem histórico familiar. A PAF-TTR raramente causa fraqueza proximal e distal (o que é muito comum na PDIC) e raramente atende aos critérios de condução nervosa da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas / Sociedade de Nervos Periféricos para PDIC.

A amiloidose da cadeia leve de imunoglobulina é outro importante diferencial da PAF-TTR. A imunofixação sérica e urinária ajuda a diferenciar esses distúrbios, mas os pacientes com PAF-TTR também podem ter gamopatia monoclonal e isso não é incomum em casos de início tardio. A proteômica baseada em espectrometria de massa do depósito amiloide pode diferenciar qual tipo de proteína dobrada que é depositada nos tecidos, e análises de DNA sempre devem ser solicitadas em casos suspeitos de PAF-TTR. (18)

2.6. Progressão da doença

2.6.1. Medidas de progressão da doença

O sistema de estadiamento de Coutinho et al. e a pontuação da gravidade da doença PND usa principalmente fatores ambulatoriais para avaliar os resultados do paciente. (38,39) No entanto, os ensaios clínicos relataram resultados com base em uma pontuação de comprometimento da neuropatia (NIS) (40), dos quais existem quatro variações principais:

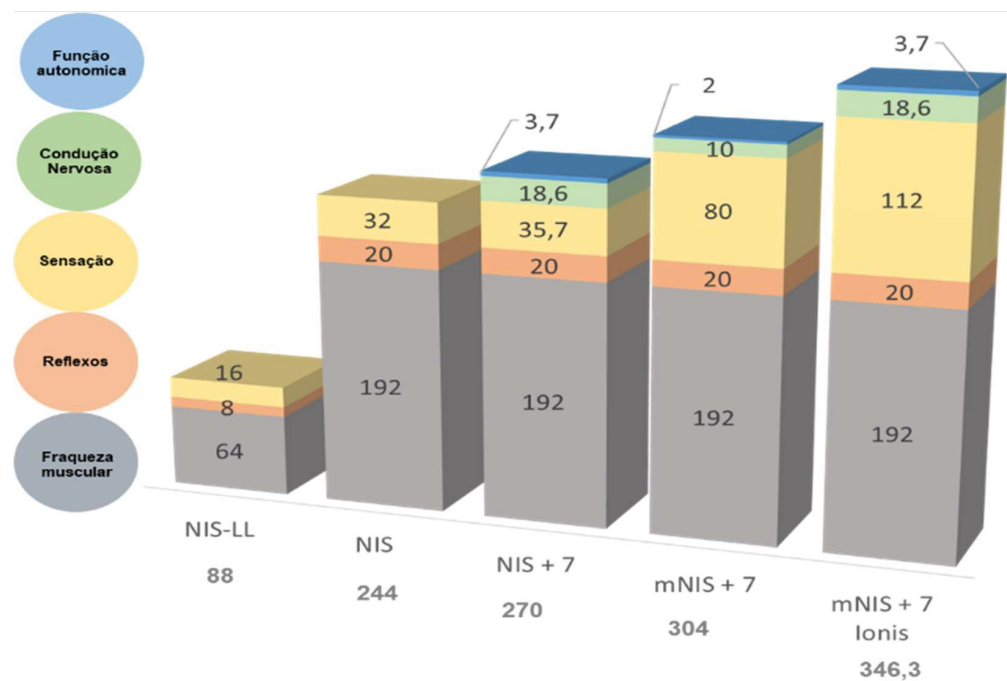
- **NIS nos membros inferiores (NIS-LL)**: concentra-se apenas no exame dos membros inferiores e, como resultado, a progressão da doença em outras áreas do corpo não é totalmente capturada.
- **NIS**: Avalia a polineuropatia incluindo membros inferiores, membros superiores e nervos cranianos. No entanto, os escores de condução nervosa e perda sensorial sobre o corpo não estão incluídos. (41)
- **NIS+7**: uma versão atualizada do NIS que é mais abrangente na medição da sensação topográfica. (28,30,42)
- **NIS+7 modificado (mNIS+7)**: um método de pontuação ainda mais sensível que é baseado no sistema NIS+7 e projetado especificamente para melhorar a quantificação e o monitoramento da neuropatia em pacientes com PAF-TTR. (41) As modificações garantem que os testes permaneçam sensíveis para mudar com a progressão da doença, pois é sabido que pacientes com doença em estágio 1 tardio podem atingir um efeito máximo no teste NIS+7. (43) O mNIS+7 está disponível para uso em duas versões: mNIS+7_{Ionis} e mNIS+7_{Alnylam}. É importante notar que as duas medidas de resultado, apesar de serem modificadas na mesma escala (NIS+7), apresentam diferenças importantes. Primeiramente, a condução nervosa é relatada em diferentes escalas. Além disso, o mNIS+7_{Alnylam} usa a pressão arterial postural como uma medida alternativa de disfunção autonômica, enquanto o mNIS+7_{Ionis} avalia a sensação e a resposta da frequência cardíaca à respiração profunda.

A avaliação com o NIS consiste em um dos principais desfechos para monitoramento do acometimento neuro-motor do paciente com amiloidose. (44) Uma diminuição na

pontuação NIS indica uma melhora na doença, e uma alteração de 2 pontos foi definida como a alteração clínica significativa mínima detectável.

Nesse contexto, é importante salientar que esses instrumentos, apesar de avaliarem o mesmo domínio (comprometimento da neuropatia), são instrumentos distintos não podendo ser comparados diretamente. Assim, diferenças quantitativas entre o mNIS+7_{lonis} e o mNIS+7_{Alnylam} possuem limitações analíticas importantes. (Figura 2)

Figura 2. Medidas de progressão da doença



Adaptado de Adams D. et al. BMC Neurology (2017) 17:181(41)

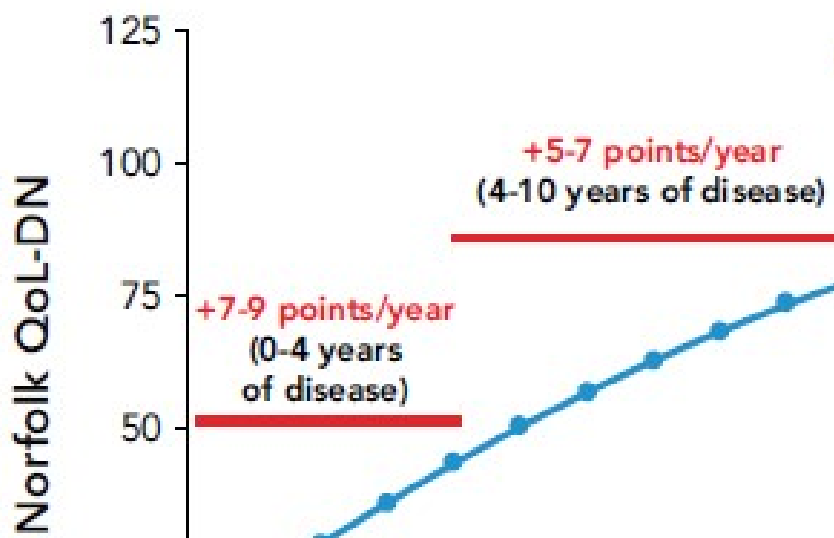
2.6.2. Medidas de QV

A principal ferramenta para avaliar a qualidade de vida e o funcionamento físico em pacientes com PAF-TTR é o questionário Norfolk QoL-neuropatia diabética (Norfolk). O Norfolk é uma ferramenta específica de fibra nervosa projetada para capturar o impacto da neuropatia na QV do paciente.

O Norfolk consiste em um escore total composto (QV total [TQv]) e cinco escores de subdomínio (1- funcionamento físico/neuropatia de fibras grandes, 2- atividades da vida diária, 3- sintomas, 4- neuropatia de fibras pequenas e 5- neuropatia autonômica). Os pacientes são solicitados a relembrar seus sintomas ao longo de um período de 1 semana e um aumento no escore total da Norfolk indica uma piora da QV. (45) À medida que a doença progride, a pontuação total de Norfolk também deverá aumentar (Figura 3).

A escala de Norfolk consiste em um dos principais desfechos para monitoramento do acometimento neuro-motor do paciente com amiloidose. (44)

Figura 3: Norfolk QoL-DN aumenta com a progressão da doença.



hATTR: Amiloidose por transtirretina hereditária; Norfolk QoL-DN: Norfolk Qualidade de Vida-Neuropatia Diabética.

Fonte: Adaptado de Coelho et al., 2017. (46)

2.7. Sobrevida

A PAF-TTR é uma condição fatal progressiva associada a uma expectativa de vida média desde o início dos sintomas de 6 a 12 anos. (16,28,30)

Os pacientes geralmente morrem devido à desnutrição e caquexia consequente ao desgaste físico geral, incluindo perda de peso e massa muscular, doença cardíaca, insuficiência renal e morte súbita (presumivelmente cardíaca). Além disso, pacientes com amiloidose, devido as disfunções orgânicas subjacentes, possui maior risco de complicação clínica, elevando sua morbidade e mortalidade em doenças como a Covid-19.(47) Esse fato

reforça a importância de um adequado acompanhamento e tratamento, com foco em estabilização (ou mesmo regressão) da doença, diminuindo disfunções relacionadas à amiloidose.

2.8. *Carga da doença para pacientes e seus cuidadores*

Devido à natureza debilitante da doença, as atividades da vida diária e a qualidade de vida (QV) dos pacientes são afetadas pelos sintomas da PAF-TTR, com um impacto crescente à medida que a doença progride.

Os sintomas da PAF-TTR impactam vários aspectos da vida diária, incluindo autocuidado, saúde física, bem-estar emocional, relacionamentos com família e amigos, trabalho e situação financeira. À medida que a doença progride, a gravidade dos sintomas aumenta e há uma perda progressiva da independência do paciente, e tanto as atividades de trabalho quanto as sociais são impactadas negativamente. O estudo de Yarlas et al. demonstrou que a QV relacionada à neuropatia apresentou uma carga nos pacientes com PAF-TTR semelhante àquela nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com neuropatia diabética acompanhada de história de ulceração, gangrena ou amputação.(48) Além disso, a QV genérica dos pacientes com PAF-TTR foi considerada pior do que da população em geral, analisando-se fatores como, por exemplo, funcionamento físico e social, vitalidade, saúde mental, emocional, entre outros. Também, os pacientes com PAF-TTR apresentaram funcionamento físico pior do que os pacientes com esclerose múltipla e insuficiência cardíaca congestiva.(48)

A preservação e a melhora da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com PAF-TTR pode ser, portanto, considerada uma das principais metas do tratamento para essa população de pacientes.

Uma pesquisa transversal realizada com cuidadores (n = 32) e pacientes com amiloidose associada à proteína TTR (n = 60), nos EUA e na Espanha, utilizou alguns questionários para a geração de dados (NIS-LL e Norfolk QOL-DN). Os resultados demonstraram impactos negativos tanto na vida dos pacientes (piores impactos na saúde física, com muitos relatos de experiências com dor) como na dos cuidadores (piores impactos na saúde mental).(49)

Com a aplicação de um questionário europeu de QV relacionado à saúde, foi possível observar que não houve diferença significativa na QV entre os pacientes com PAF-TTR assintomáticos e a população geral portuguesa sem a doença. No entanto, ao realizar a comparação com pacientes sintomáticos, detectou-se um prejuízo significativo da QV. Além disso, a QV variou significativamente conforme determinadas variáveis (p. ex. estágio da doença e intervenções realizadas). (50)

A PAF-TTR também proporciona um impacto econômico à região e governos em que esses pacientes estão inseridos. No mesmo estudo citado anteriormente, Stewart et al. demonstraram que 80% dos pacientes tiveram consultas ambulatoriais com profissionais da saúde nos 3 meses que antecederam a pesquisa, além de mais de 20% terem relatado atendimentos em pronto-socorro de hospitais, 15% terem sofrido hospitalizações e um pouco mais de 6% terem necessitado de atendimento domiciliar de profissionais de saúde durante esse período. Os pacientes também se sentiram prejudicados em relação ao trabalho e produtividade, com aproximadamente 40% deles tendo suas atividades laborais prejudicadas devido à doença e seus sintomas. (49)

Outro estudo, com 150 pacientes recentemente diagnosticados com amiloidose associada à proteína TTR, demonstrou que os gastos totais (por trimestre) relacionados à doença no período de um ano foram de US\$ 22.299, US\$ 16.924, US\$ 9.818 e US\$ 16.262, respectivamente. Além disso, os custos médicos foram maiores no primeiro trimestre do ano, contando com quase US\$ 11.000 relacionados à internação e US\$ 9.300 com serviços ambulatoriais. Em relação aos gastos com farmácia, o estudo contou com pacientes que gastaram até cerca de US\$ 2.000 no trimestre. (51)

3. Manejo da doença e necessidade clínica não atendida



A PAF-TTR é uma doença complexa de múltiplos órgãos que requer cuidados multidisciplinares abrangentes. Embora o manejo da doença tenha evoluído significativamente nos últimos anos e o recente surgimento de alternativas ao transplante de fígado tenha ampliado as opções de tratamento disponíveis para estes pacientes, as opções atuais de tratamento ainda são **limitadas**. (18,23)

Considerando a estreita janela de eficácia dos tratamentos atuais, um diagnóstico precoce e preciso seguido por uma intervenção terapêutica apropriada é fundamental. Adicionalmente, o tratamento sintomático para proporcionar alívio imediato é uma prioridade (Tabela 4). (18)

Tabela 4: Tratamento para sintomas clínicos da PAF-TTR.

Sintomas	Tratamentos
Arritmias	Implantação de marcapasso, farmacoterapia
Insuficiência cardíaca	Diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina
Hipotensão ortostática	Droxidopa, midodrina, metissulfato de amezínio, fludrocortisona, meia de plástico, cinto abdominal, cabeça elevadora
Distúrbios gastrointestinais (não graves)	Policarbonato de cálcio, metoclopramida
Diarreia severa	Loperamida
Dor neuropática	Pregabalina, gabapentina, amitriptilina, duloxetine
Síndrome do túnel do carpo	Cirurgia
Boca seca	Di-hidrogenofosfato de potássio, cevimelina
Hipoglicemia	Transportadores de glicose
Doença renal	Hemodiálise
Incontinência urinária	Distigmina
Anemia	Eritropoietina, ferro
Hipotireoidismo	Levotiroxina
Amiloidose ocular	Vitrectomia, trabeculectomia

Fonte: Adaptada de Ando et al., 2013 e pinto et al., 2023. (18,23)

Neurologistas, cardiologistas, internistas, nefrologistas, oftalmologistas, clínicos gerais, neurogeneticistas, profissionais de saúde mental, nutricionistas, enfermeiros e fisioterapeutas precisam trabalhar juntos para melhorar o atendimento ao paciente e a qualidade de vida.(23) As diretrizes internacionais incentivam os países a criar centros de referência em amiloidose, construindo uma rede nacional e internacional para colaboração e troca de experiências e informações sobre novas terapias e ensaios clínicos. (18,52)

À medida que as opções de tratamento aumentam, o monitoramento da progressão da doença torna-se cada vez mais importante no acompanhamento desses pacientes. Atualmente, as avaliações dependem da disponibilidade e experiência de cada centro. (23) A frequência do acompanhamento precisa ser individualizada e adaptada ao curso e à gravidade da doença, em geral 6 a 12 meses, preferencialmente feito pelo mesmo avaliador. Uma anamnese direta que inclui sintomas neuropáticos importantes, queixas de disfunção autonômica, exame neurológico completo dos quatro membros, abrangendo todas as modalidades sensoriais, constituem a base da avaliação. (23)

Segundo o consenso brasileiro, o indicador de progressão seria a evolução ou piora dos sintomas, considerando o escore de comprometimento de neuropatia, em 2 consultas consecutivas com intervalo de 6 meses, reforçando a importância do julgamento clínico e considerando aspectos individuais, porém não desconsiderando a piora em algum outro teste complementar. (23)

3.1.1. Transplante hepático

O transplante ortotópico de fígado consiste em tratamento modificador da doença PAF-TTR. Pelo fato de o órgão ser responsável por 98% da proteína TTR produzida no organismo, após a cirurgia, a concentração sérica da transtirretina mutada (variante) decai rapidamente e é substituída pela transtirretina do tipo selvagem (normal), podendo retardar ou interromper a progressão da doença. (18,23)

Porém, pelo fato de não ser uma medida terapêutica curativa das lesões, o transplante deve ser realizado no estágio inicial (estágio I) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas que não poderão ser revertidas com este procedimento. É geralmente aceito que os melhores resultados alcançados com o transplante de fígado ocorrem quando o procedimento é realizado em pacientes jovens cuja doença ainda não está avançada. Notavelmente, alguns pacientes não percebem uma melhora em sua qualidade de vida, embora sua progressão da doença tenha sido interrompida e a sobrevida melhorada. (18,23)

Para ser elegível para transplante hepático, o paciente deve ter prova genética de PAF-TTR, prova de biópsia de depósitos de amiloide e sintomas de estágio inicial de PAF-TTR.

O transplante hepático em estágios posteriores pode ser complicado por cardiomiopatia ou neuropatia amiloide progressiva, levando muitos especialistas em amiloide a recomendar o transplante hepático apenas em pacientes com doença precoce. Assim, o transplante hepático possui limitado uso no estágio 2 da doença. (18) Além disso, é importante salientar a alta complexidade do procedimento, a limitação de órgãos disponíveis para transplante e a alta morbimortalidade associada ao transplante hepático e sua posterior imunossupressão.

3.2. Tratamento medicamentoso específico

O primeiro agente farmacológico para pacientes com PAF-TTR foi aprovado na Europa no final de 2011, e outros agentes estão em diferentes estágios de desenvolvimento clínico. Essas farmacoterapias são descritas em mais detalhes abaixo.

3.2.1. Tafamidis

Tafamidis liga-se com seletividade, alta afinidade e cooperatividade negativa à TTR de tipo selvagem ou mutada, aumentando a estabilidade da TTR e impedindo a dissociação da TTR, a etapa limitante à formação de amiloide, ou seja, age quando a proteína amiloide mal formada já está circulante.(23) O estudo pivotal de tafamidis fase II/III, que avaliou a eficácia e a segurança de tafamidis (20 mg uma vez ao dia) em pacientes com estágio 1 da doença, foi um estudo multicêntrico internacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que incluiu 128 pacientes por 18 meses. O estudo mostrou que o tafamidis foi bem tolerado e, embora os parâmetros de eficácia do desfecho primário (resposta ao tratamento após 18 meses, avaliados pelas escalas *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* [NIS-LL] e *Norfolk Quality of Life–Diabetic Neuropathy total score*) não tenham sido atendidos, a totalidade dos resultados sugeriu que o tafamidis pode retardar a progressão da doença em pacientes no estágio 1. Embora o estudo tenha incluído apenas pacientes com idades entre 18 e 75 anos, não há limite de idade para iniciar o uso de tafamidis. Os dados mostraram que o tafamidis é bem tolerado em pacientes com doença em estágio 1, embora possam ocorrer efeitos colaterais gastrointestinais e infecções do trato vaginal. (10)

Atualmente, o tafamidis é o único tratamento disponível para PAF-TTR no SUS, sendo indicado apenas para pacientes com estágio 1 da doença. Não existem evidências disponíveis sobre sua efetividade em pacientes com estágio 2 da doença. Após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis; já os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais não são elegíveis para a manutenção do tratamento, devendo ser avaliados para opções alternativas, como o transplante hepático.(53)

Segundo a recente publicação sobre as condutas clínicas de PAF-TTR no Brasil, onde os principais especialistas apontam os principais critérios e condutas sobre a doença, pode-se entender que no caso de pacientes que não respondem adequadamente a tafamidis (falha terapêutica) migrariam para terapia com silenciadores de mRNA, quando apresentarem progressão da neuropatia periférica, com o surgimento ou a piora de sintomas desautonômicos e/ou com a piora do status nutricional. Além disso, outras questões foram levantadas que suportariam a atualização do presente PCDT de PAF-TTR, bem como a realização de painel de especialista semelhante para incluir as condutas médicas atuais para a doença.(6)

3.2.2. Diflunisal

Diflunisal é um anti-inflamatório, desenvolvido há mais de 30 anos, que estabiliza não seletivamente o TTR. (23) A eficácia do diflunisal, 500 mg por dia, em pacientes com PAF-TTR foi demonstrada em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado com 130 pacientes durante 2 anos. Diflunisal reduziu a taxa de progressão do comprometimento neurológico e preservou a qualidade de vida em comparação ao placebo. Entretanto, no Brasil e no mundo, o diflunisal não possui aprovação sanitária, não sendo utilizado em nesse contexto. Adicionalmente, mesmo nos países onde o medicamento está registrado, ele não possui indicação em bula para o tratamento de PAF-TTR, sendo sua prescrição considerada off-label. (23)

3.2.3. Patisirana

A patisirana é um pequeno ácido ribonucleico (RNA) de interferência que se liga a regiões codificadoras específicas do RNA mensageiro de TTR, suprimindo a produção de TTR. (54) Estudos preliminares mostraram que a patisirana inibiu mais de 80% da produção de TTR. O estudo APOLLO, um estudo fase III, mostrou que a patisirana resultou em uma redução média de 81% na TTR sérica a partir da linha de base. Houve mais reações relacionadas à infusão em pacientes que receberam patisirana, mas a incidência de eventos adversos graves e mortes foram semelhantes nos dois grupos. O medicamento é administrado em uma dose por infusão intravenosa a cada 3 semanas e deve ser realizada com acompanhamento especializado, bem como, se deve utilizar diariamente vitamina A (2500U/dia), e segundo bula, cada uma das seguintes pré-medicações deve ser administrada no dia da infusão de patisirana pelo menos 60 minutos antes de seu início:

- o Corticosteroide intravenoso (10 mg de dexametasona ou equivalente)

- o Paracetamol oral (500 mg)

- o Bloqueador intravenoso H1 (50 mg de difenidramina ou equivalente)

- o Bloqueador intravenoso H2 (50 mg de ranitidina ou equivalente)

A patisirana não está incorporada no SUS atualmente, tendo sua incorporação negada recentemente.(55)

3.2.4. Vutrisirana

Esse medicamento é um RNA de interferência quimicamente modificado. Sua ação ocorre por meio de ligação ao RNA mensageiro da TTR, através de um ligante contendo resíduos de N-acetilgalactosamina (GalNAc), o que permite a entrada do RNA de interferência modificado nas células do fígado. A partir disso, ocorre a degradação do RNA mensageiro da TTR, resultando em redução da proteína TTR sérica e, consequente, redução de depósitos amiloides nos tecidos.(56) A administração de vutrisirana é por injeção subcutânea (uma a cada três meses). (23) Esse medicamento está registrado na ANVISA, indicado para adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina.

3.2.5. Inotersena

Inotersena é uma terapia nova e única que aborda a causa subjacente da doença (redução na síntese da proteína TTR). É um inibidor oligonucleotídeo anti-sentido, que se liga ao RNA mensageiro da TTR (normal ou mutada) causando sua degradação. A partir disso, a síntese de TTR no fígado é inibida, resultando em reduções significativas nos níveis de proteína TTR secretada pelo fígado na circulação. Dessa forma, o tratamento com inotersena resulta em uma redução na formação de depósitos de fibrilas amiloides de TTR, retardando, interrompendo ou revertendo a progressão da doença e, consequentemente, possibilitando maior qualidade de vida dos pacientes tratados.

Além disso, é o único produto a abranger em sua indicação de bula a melhora da qualidade de vida tanto para estágio 1 como para a indicação proposta de estágio 2 de PAF-TTR, sendo o composto, molécula objeto de patente no país devido ao seu mecanismo de ação inovador, promovendo o silenciamento do gene TTR e impedindo tanto a produção de TTR mutante, quanto selvagem.(57)

Estudos em animais e humanos mostraram uma forte supressão (> 80%) nos níveis séricos de TTR.(58,59) O estudo NEURO-TTR foi um estudo de 15 meses, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo em 172 pacientes com PAF-TTR, no qual foram demonstrados efeitos significativos nos desfechos primários, com diminuição significativa na neuropatia e na qualidade de vida no grupo inotersena, em comparação com o grupo placebo.(9) O uso de inotersena mostrou ser eficaz tanto em pacientes com estágio 1, como em estágio 2 de PAF-TTR, assim como em pacientes com mutação Val30Met e não Val30Met, de início precoce ou tardio de doença. Além, de evidenciar eficácia na falha terapêutica de estabilizadores e em pacientes naïves. (9,60–62)

Inotersena é administrada como injeção subcutânea semanal.(63) Sendo essa uma via de autoadministração que traz mais autonomia ao paciente e seus cuidadores, devido a não necessidade de locomoção a clínicas, longos períodos de infusões e alteração na rotina de vida.

Inotersena é aprovado no Brasil para uso em pacientes com polineuropatia de estágio 1 ou 2 em pacientes adultos com PAF-TTR.

3.3. *Necessidades médicas não atendidas*

A PAF-TTR possui importante impacto na qualidade de vida de pacientes e de cuidadores. As limitações transcendem aspectos físicos, como bem conhecida perda de força muscular e perda de deambulação, mas também são muito comuns questões relacionadas à saúde mental, menor interação social, além de afastamento do trabalho e perda de produtividade, não se limitando ao portador da doença, mas também a familiares e cuidadores.

Atualmente o medicamento disponível para a PAF-TTR no SUS (Brasil), é o tafamidis, que está incorporado apenas para o estágio inicial da doença. No seu processo de submissão à CONITEC ficou evidenciado que não há dados para suportar esse tratamento para os estágios 2 ou 3 da PAF-TTR.

Os pacientes em estágio 2 não possuem opção terapêutica de tratamento no SUS. Sabendo da sua característica progressiva e fatal, esses pacientes sabem que sem uma terapia efetiva e que haja na causa subjacente da doença, não lhes resta muito tempo de vida, além de apresentar importante deterioração em sua funcionalidade e qualidade de vida. O paciente em estágio 1, com franca progressão a despeito do uso de tafamidis, evoluirá invariavelmente para o estágio 2. O paciente em estágio 2, por sua vez, deambula com o auxílio de dispositivos como andador ou bengalas, e, no caso de progressão para o estágio 3, o mesmo necessitará de cadeira de rodas, e, em casos mais avançados, confinamento ao leito. Isto posto, é fundamental salientar que a importância da qualidade de vida e manutenção de funcionalidade e produtividade do indivíduo torna-se aparentemente de maior peso em especial no estágio 2 da doença, no qual as consequências da perda de deambulação para o paciente e aumento da carga no cuidador são muito relevantes. Esse paciente, atualmente, não possui terapia disponível que impeça essa progressão.

Inquérito recente com seis profissionais brasileiros especialistas no manejo de PAF-TTR, todos com atuação no SUS, salienta as necessidades não atendidas dessa população em nosso meio, indo ao encontro dos argumentos supramencionados. Todos os especialistas apontaram necessidades assistenciais não atendidas no SUS, uma vez que o único medicamento disponível (tafamidis meglumina) não possui benefício definido para os estágios 2 e 3 da doença. Contudo, importante salientar que 66,7% dos especialistas

referem o uso do tafamidis como prática terapêutica em pacientes com estágio 2 da doença no SUS, com alguns pacientes tendo acesso a esse medicamento por via judicial. Esse resultado é conflitante com a própria evidência disponível (inexistente para o estágio 2 da doença), podendo levar a ineficiências importantes para o sistema, mas clinicamente justificável pela ausência de terapia disponível para esses pacientes. (6)

Os silenciadores de mRNA (inotersena e patisirana), apesar de não possuírem autorização para comercialização no Brasil no momento do inquérito, foram sinalizados como alternativa terapêutica no estágio 2 da doença por 50% dos especialistas na saúde suplementar (e apenas 16,7% no SUS). Além disso, um especialista (16,7%) considerou-os como alternativa para os estágios 1 e 3 na saúde suplementar. Esse número salienta a importância de monitorar e agir em potenciais inequidades em saúde, uma vez que é possível que o acesso a esses medicamentos seja mais precoce para pacientes com cobertura por planos de saúde, enquanto pacientes exclusivamente atendidos pelo SUS terão maiores dificuldades no seu acesso. (6)

Para o tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio 2, quatro (66,7%) especialistas possuem a percepção de que os silenciadores de mRNA possuem eficácia superior à do tafamidis, enquanto um (16,7%) considera que eles possuem efetividade semelhante e um (16,7%) não possui opinião formada.(6) Os especialistas sinalizaram potencial uso preferencial dos silenciadores de mRNA em pacientes em estágio 2 e estágio 1 tardio, pacientes em deterioração clínica em vigência de uso de tafamidis e em pacientes com rápida evolução clínica. (6)

Por essas razões, TEGSEDI® (inotersena) se apresenta como uma terapia inovadora, com bons resultados clínicos demonstrados para pacientes com PAF-TTR em estágio 1 ou 2. A terapia é comprovadamente eficaz, com melhora da função motora e da qualidade de vida, o que está intimamente ligado à progressão da doença, perda de funcionalidade e, por conseguinte, óbito do paciente. A proposta de incorporação do TEGSEDI® (inotersena) contempla claramente essa necessidade não atendida específica, de alta relevância para pacientes em estágio 2 e seus cuidadores, para a qual não há alternativas disponíveis no SUS.

4. Descrição da tecnologia



4.1. Ficha técnica(63)

Condição: Polineuropatia com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR)

Princípio ativo: Inotersena

Nome comercial: Tegsedi™

Apresentação: Tegsedi está disponível como solução de 284mg/1,5mL, clara, incolor, levemente amarela para injeção de dose única em uma seringa preenchida com dispositivo de segurança. O produto está disponível em cartucho contendo 1 ou 4 seringas preenchidas.

Detentor do registro: PTC Farmacêutica do Brasil LTDA.

Fabricante: Catalent Indiana, LLC

Indicação aprovada na ANVISA: Tegsedi é indicado para o tratamento da polineuropatia de estágio 1 ou 2 em pacientes adultos com PAF-TTR, para retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida.

Indicação proposta pelo demandante: Polineuropatia de estágio 2 em pacientes adultos com PAF-TTR.

Posologia e forma de administração: A dose recomendada é de 284mg, administrada a cada 1 semana por injeção subcutânea.

Contraindicações: Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados na seção composição; contagem plaquetária $< 100 \times 10^9/L$ antes do tratamento; relação proteína/creatinina na urina (UPCR) $\geq 113\text{mg/mmol}$ (1g/g) antes do tratamento; taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) $< 45\text{mL/min/1,73m}^2$; insuficiência hepática grave.

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes observadas durante o tratamento com inotersena foram eventos associados com reações no local da injeção (50,9%). Outras reações adversas comumente relatadas com inotersena foram: náusea (31,3%), cefaleia (23,2%), pirexia (19,6%), edema periférico (18,8%), calafrios (17,9%), vômito (15,2%), anemia (13,4%), trombocitopenia (13,4%) e contagem de plaquetas reduzida (10,7%).

Precauções:

Gerais: Contagem de plaquetas, taxa de filtração glomerular estimada e razão proteína-creatinina urinária devem ser mensuradas antes do tratamento com inotersena e como acompanhamento após seu início. O tratamento não deve ser iniciado se não houver possibilidade de adesão a uma rotina de monitoramento dos parâmetros sanguíneos e renais. Os níveis de vitamina A do plasma (retinol) abaixo do limite inferior do normal devem ser corrigidos e quaisquer sintomas e sinais oculares de deficiência da vitamina A devem ser resolvidos antes de iniciar inotersena.

Trombocitopenia: Inotersena está associada com reduções na contagem de plaquetas, o que pode resultar em trombocitopenia. A contagem de plaquetas deve ser monitorada a cada 2 semanas durante o tratamento com inotersena e por 8 semanas após a descontinuação do tratamento. Administrar com cuidado agentes antitrombóticos, antiplaquetários e medicações que possam reduzir a contagem de plaquetas. Pacientes devem ser instruídos a relatarem ao médico imediatamente caso apresentem quaisquer sinais incomuns ou prolongados de sangramento (por exemplo, petéquias, hematoma espontâneo, sangramento subconjuntival, sangramentos nasais etc.) ou rigidez do pescoço ou dor de cabeça grave atípica.

Glomerulonefrite: Relação proteína/creatinina na urina (UPCR) deve ser monitorada durante tratamento com inotersena a cada 3 meses e por 8 semanas após a descontinuação do tratamento. Se glomerulonefrite aguda for confirmada, descontinuar o tratamento com inotersena de maneira permanente deve ser considerado. No caso de suspeita de glomerulonefrite, suspender inotersena imediatamente e consultar um nefrologista.

Exigência para suplementação de vitamina A: Com base no mecanismo de ação de inotersena, espera-se que os níveis de retinol do plasma estejam abaixo do limite inferior do normal em pacientes tratados com inotersena. Pacientes tomando inotersena devem tomar suplementação oral da dose diária recomendada de vitamina A (aproximadamente 3.000UI de vitamina A por dia) para reduzir o potencial de risco de toxicidade ocular devido a deficiência de vitamina A.

Monitoramento do fígado: As enzimas hepáticas devem ser medidas 4 meses após o início do tratamento com inotersena e anualmente a partir de então ou com maior frequência, conforme clinicamente indicado, a fim de detectar casos de comprometimento hepático.

Populações Especiais:

Uso pediátrico: A segurança e eficácia de inotersena não foi estabelecida em pacientes crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade com PAF-TTR.

Uso geriátrico: Estudos clínicos de inotersena incluíram 74 pacientes (43%) com 65 anos ou mais. Nenhuma diferença geral na segurança, farmacocinética ou eficácia foi observada entre esses pacientes e mais novos.

Comprometimento renal: Análise farmacocinética populacional sugere que a insuficiência renal leve e moderada não tem efeito clinicamente relevante na exposição sistêmica de inotersena. Nenhum dado está disponível para pacientes com comprometimento renal grave. Glomerulonefrite ocorreu em pacientes tratados com inotersena. Se a glomerulonefrite aguda for confirmada, deve ser considerada a descontinuação permanente do tratamento.

Comprometimento hepático: Inotersena não foi avaliada em pacientes com comprometimento hepático conhecido.

Pacientes com transplante hepático prévio: Inotersena não foi avaliada em doentes com transplante prévio de fígado. Em um programa de acesso expandido, a rejeição reversível foi identificada em pacientes que tiveram transplante hepático prévio e estavam sendo tratados para doença PAF-TTR progressiva. O julgamento médico deve ser aplicado ao determinar a necessidade de monitoramento mais frequente em pacientes com transplante prévio de fígado. O tratamento com inotersena deve ser descontinuado em doentes com transplante prévio de fígado que desenvolvam sinais de rejeição de transplante.

Pacientes submetidos a transplante hepático: Inotersena não foi avaliada em pacientes submetidos a transplante hepático. Recomenda-se, portanto, que o tratamento com inotersena seja descontinuado em indivíduos submetidos a transplante hepático.

Fertilidade, gravidez e lactação:

Mulheres com potencial para engravidar: Inotersena irá reduzir os níveis plasmáticos de vitamina A, que é crucial para o desenvolvimento fetal normal. Não se sabe se a suplementação de vitamina A será suficiente para reduzir o risco para o feto. Por este

motivo, deve ser excluída a hipótese de gravidez antes do início da terapia com inotersena e as mulheres em idade fértil devem praticar contracepção eficaz.

Gravidez: Não existem dados ou dados limitados sobre o uso de inotersena em mulheres grávidas. Estudos animais são insuficientes a respeito da toxicidade reprodutiva. Devido ao potencial risco teratogênico decorrente de níveis desequilibrados de vitamina A, inotersena não deve ser usada durante a gravidez. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com inotersena e até que os níveis de vitamina A sejam normalizados após a interrupção do tratamento.

Amamentação: Não é conhecido se inotersena/ metabólitos são excretados no leite humano. Dados disponíveis farmacodinâmicos/toxicológicos em animais mostraram excreção de metabólitos de inotersena no leite. Um risco à criança em amamentação não pode ser excluído. Uma decisão deve ser tomada em relação a descontinuar a amamentação ou descontinuar/se abster da terapia com inotersena, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Fertilidade: Não há informação disponível sobre os efeitos de inotersena na fertilidade humana. Estudos em animais não mostraram efeitos observáveis em machos e fêmeas quanto à fertilidade.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas: Inotersena apresenta nenhuma ou influência insignificante na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Abuso e dependência: Inotersena não é conhecida por apresentar atributos que tornam possível uma overdose intencional, abuso ou uso ilegal. Portanto, nenhum potencial para uso indevido para fins ilegais é previsto.

Carcinogenicidade: Em um estudo de carcinogenicidade subcutânea em camundongos transgênicos rasH2, inotersena foi administrado por 6 meses em dose de 10, 30 e 80 mg/kg/semana. Não houve potencial carcinogênico para inotersena após 26 semanas de tratamento. A administração subcutânea de inotersena por até 94 semanas em doses de 0,5, 2 e 6 mg/kg/semana não produziu nenhuma evidência definitiva de um potencial carcinogênico inerente em ratos Sprague-Dawley, já que o único achado neoplásico de observação foi uma dose incidência relacionada de fibrossarcoma pleomórfico subcutâneo e

fibrossarcoma subcutâneo (tipo monomórfico) em 2 e 6 mg/kg/semana no local da injeção ou nas regiões do local da injeção.

Genotoxicidade: Inotersena não exibiu potencial genotóxico em uma bateria de estudos, incluindo ensaio *in vitro* de mutação reversa bacteriana (ames), um ensaio citogenético *in vitro* usando células pulmonares de hamster chinês e um ensaio de micronúcleos *in vivo* em camundongos.

Toxicologia reprodutiva: A barreira placentária é impermeável aos oligonucleotídeos antisense como o inotersena, por causa de seu tamanho, carga molecular, solubilidade em água e alta ligação de proteína plasmática. Dessa forma, não foi detectado inotersena no tecido fetal em estudos animais. Nos estudos animais de toxicidade de desenvolvimento e reprodução, nas doses que excederam a dose equivalente humana máxima recomendada, não houve efeito na organogênese.

4.2. Alternativas disponíveis no SUS

Em janeiro de 2018, foi incorporado o tafamidis meglumina para pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio 1 e não submetidos a transplante hepático. (53) Entretanto, não há alternativas para o tratamento inicial do paciente que se apresenta com PAF-TTR estágio 2. A proposta de incorporação vai ao encontro dessa necessidade não atendida específica, para a qual não há alternativas disponíveis no SUS.

4.3. programa de acompanhamento de pacientes

Pacientes com PAF-TTR, que tenham prescrição médica de inotersena terão acesso ao programa AMAH – Atendimento e Monitoramento em Amiloidose Hereditária. O objetivo do programa é prestar acompanhamento continuado durante o tratamento com o inotersena e monitorar parâmetros de segurança.

Deste modo, os pacientes do SUS poderão acessar o programa, que é totalmente gratuito, através da central de atendimento por meio do 0800 ou outros canais de comunicação, como SMS, e-mail, visitas presenciais, videoconferência e materiais educativos. Nas visitas presenciais, o paciente receberá o auxílio de um(a) enfermeiro(a)

que dará suporte para aplicações do medicamento, monitoramento de exames e auxílio em relação ao monitoramento de segurança do tratamento com inotersena. Abaixo descrevemos com maior detalhamento os recursos desse programa.

- Ligações telefônicas receptivas (0800 940 0237): disponível de segunda a sexta, das 9h às 21h (exceto feriados);
- Ligações telefônicas ativas (pacientes ou cuidadores/responsáveis): o paciente receberá contato semanal do educador de saúde nos primeiros dois meses e mensal após este período;
- SMS;
- E-mail;
- Visitas presenciais (enfermeiros visitadores): o paciente receberá uma visita presencial antes do início do seu tratamento para orientações. Quando o paciente estiver pronto para iniciar o tratamento com inotersena, ele será acompanhado durante pelo menos as três primeiras injeções. Após este período, as visitas serão realizadas em 15 dias e depois a cada 30 dias;
- Visita web: ocorrerá para aqueles pacientes que possuem computador, webcam e acesso à internet de banda larga;
- Kit de boas-vindas com diversos materiais educativos e vídeos;
- Exames pré-tratamento e exames de acompanhamento (cobertura nacional):
 - Coleta de sangue para hemograma completo com contagem de plaquetas, realizado antes de iniciar o tratamento e a cada 3 meses;
 - Contagem de plaquetas, realizada minimamente a cada duas semanas;
 - Nível de creatinina, realizado antes de iniciar o tratamento e minimamente a cada três meses ou com a frequência solicitada pelo médico que acompanha o paciente;
 - Taxa de filtração glomerular estimada, realizado antes de iniciar o tratamento e minimamente a cada três meses ou com a frequência solicitada pelo médico que acompanha o paciente;
 - Razão proteína-creatinina urinária, realizado antes de iniciar o tratamento e minimamente a cada três meses ou com a frequência solicitada pelo médico que acompanha o paciente;

- Níveis de enzimas hepáticas (TGO e TGP), realizado antes de iniciar o tratamento e a cada três meses se solicitado pelo seu médico;
- Dosagem de vitamina A, realizado antes de iniciar o tratamento ou quando o médico que acompanha o paciente solicitar.

Ainda, o programa possui cartilhas com material educativo destinado aos pacientes e médicos com informações sobre a doença como: risco de redução de plaquetas; suplementação de vitamina A; orientações sobre a alimentação em relação a pacientes acima do peso e recuperação nutricional; melhora da qualidade de vida.

Os exames disponibilizados são aqueles descritos na bula do produto e que, além do profissional de enfermagem que dá o suporte e orientação nas primeiras aplicações, há uma equipe multidisciplinar a disposição do paciente para acompanhamento periódico (cada atendimento de acordo com a sua régua de frequência necessária).

Salientamos que o programa não interfere nem substitui o acompanhamento com o médico responsável pelo paciente. Entretanto, contribui para a garantia de um tratamento adequado, com monitoramento da segurança do tratamento com o medicamento.

4.4. Preço proposto para incorporação

A Tabela 5 apresenta o preço proposto para incorporação e o preço máximo de venda ao governo de acordo com a CMED. O preço proposto para incorporação consiste em desconto de 47% sobre o PMVG vigente, podendo este ser via modalidade de importação direta (PMVG sem imposto com o desconto aplicado) ou via nacionalização (PMVG 18% com o desconto aplicado). (1)

Dentro da proposta, que assume importação direta enquanto não for obtida desoneração fiscal para o inotersena. A PTC entrará com trâmites processuais de desoneração fiscal, contudo se compromete a manter a venda por importação direta, preço considerado de acordo com o PMVG sem imposto (ICMS, PIS e COFINS) e implementação do desconto fornecido pela companhia. Todos os custos logísticos e aduaneiros serão custeados pela PTC, da mesma forma a PTC irá assumir os riscos associados a variação cambial ou arcar com custos de *hedge* cambial.

Tabela 5: Preço proposto para incorporação.

Apresentação	Preço em lista CMED	Preço praticado em compras	Preço em lista CMED PMVG sem imposto. ^c	Preço proposto para a incorporação ^{b,c}
--------------	---------------------	----------------------------	--	---

	PMVG 18%	públicas ^a		
Tegsedi™ solução 284mg/1,5 ml – 1 seringa preenchida**	R\$ 43.123,25	R\$ 40.836,61	R\$ 30.725,99	16.284,77
Tegsedi™ solução 284mg/1,5 ml – 4 seringas preenchidas	R\$ 172.493,00	R\$ 163.346,44	R\$ 122.903,98	R\$ 65.139,08

Fonte: CMED – 10/2023 (1)

^a Contrato DLOG/SE/MS n61/2023 (64)

^b Atualmente as vendas públicas de tafamidis meglumina, medicamento incorporado no SUS para o estágio 1 da PAF-TTR são realizadas via importação direta, resultando em uma economia de 29% além do ofertado ao ministério da Saúde no PMVG 18%.

^c Desconto ofertado para a incorporação de 47% aplicado sobre o PMVG sem Imposto.

**A apresentação com 1 seringa foi cancelada na ANVISA, o detalhamento acima é apenas para demonstrar o custo unitário da medicação.

A disponibilidade da PTC em comercializar o produto via importação direta, até que a obtenção da desoneração fiscal do medicamento seja concluída, visa contribuir com as políticas públicas de saúde para a ampliação do acesso ao tratamento e para a economia do erário público. Atualmente essa modalidade é utilizada para compras do medicamento incorporado no SUS tafamidis meglumina, para o estágio 1 de PAF-TTR. É digno de nota que, a importação direta dos produtos da PTC, através de sua matriz PTC Therapeutics, já é uma modalidade utilizada pelo Ministério da Saúde, como atesta a última contratação para o fornecimento anual do Atalureno (Contrato nr. 285/2020 de 15/10/2020 e Contrato nr. 98/2019 de 09/01/2019), outro produto comercializado pela PTC Therapeutics, reafirmando a total aptidão e competência entre as partes supracitadas para implementação imediata deste modelo de aquisição, caso opte o Ministério da Saúde após a incorporação do Tegsedi® (inotersena).

Além disso, como parte da proposta, a PTC Farmacêutica do Brasil LTDA., se compromete em:

- Manter a oferta do programa de acompanhamento e suporte do paciente (conforme descrito na seção 5), para todos os pacientes em uso de TEGSEDI® (inotersena) enquanto o medicamento permanecer incorporado no SUS;
- Fornecer dados relacionados à segurança e à adesão dos pacientes participantes do Programa de Acompanhamento e Suporte do Paciente;

5. Programa de suporte ao paciente



Reconhecendo a relevância de garantir o adequado monitoramento e a efetividade do tratamento (através de correta utilização do medicamento, promoção da adesão e redução do risco de eventos adversos) aos pacientes com PAF-TTR em uso de inotersena, a PTC patrocina o Programa de Suporte ao Paciente AMAH (Atendimento e Monitoramento em Amiloidose Hereditária). Esse programa está ativo desde 2019, com atualmente 66 pacientes em acompanhamento, com os pacientes podendo ser acompanhados sem limitações geográficas dentro do território nacional.

Entendemos que a continuidade desse suporte é fundamental para o adequado tratamento do paciente com PAF-TTR, assim como promoção de equidade, garantindo padrão elevado de assistência a pacientes longe dos grandes centros. Assim, para permitir maior segurança ao SUS e aos pacientes, como parte integrante da presente proposta de incorporação, a PTC garante a disponibilização integral do programa AMAH, sem ônus ao SUS ou ao paciente, enquanto o medicamento estiver incorporado no sistema, podendo inclusive a incorporação ser condicionada à manutenção do programa e o direito assegurado por meio de instrumentos contratuais. Adicionalmente, a PTC se compromete em compartilhar com o Ministério da Saúde os dados relacionados à segurança e à adesão dos pacientes participantes do Programa de Acompanhamento e Suporte do Paciente.

Importante salientar que, além das ações de monitoramento, o AMAH também tem como objetivo educar o paciente e sua família sobre a doença, realizando a interface com médico e paciente e oportunizando o cuidado multidisciplinar para um convívio mais brando com a patologia, favorecendo a manutenção da qualidade de vida. Este programa tem abrangência nacional e é operacionalizado por um parceiro terceirizado, especializado em programas de suporte ao paciente (Antiga AzimuteMed, que mudou de nome após uma fusão, Humãnia Saúde), garantindo a proteção à privacidade dos dados dos pacientes. Além disso é importante mencionar o programa está adequado a rígidas ações de *compliance*, com a PTC não interferindo nas ações do médico prescritor ou do paciente; as condutas clínicas são realizadas de acordo com o médico e o paciente, intermediado pela empresa Humãnia Saúde (antiga AzimuteMed); a PTC Farmacêutica do Brasil é somente a

patrocinadora desse programa não tendo interferência direta nas atividades realizadas, possuindo acesso a dados agregados de adesão e segurança da terapia.

Estrutura da equipe

A estrutura mínima do programa consta na Tabela 6. Um maior número de profissionais é recrutado de acordo com a demanda.

Tabela 6: Estrutura mínima do programa AMAH.

Descrição	Quantidade de profissionais
Educador em Saúde (Técnico em Enfermagem)	2
Enfermeiro(a) Visitador(a)	5
Assistente de Farmacovigilância (Farmacêutico bilíngue)	1
Supervisor Operacional (Profissional da Área da Saúde)	1
Nutricionista	1
Psicólogo	1
Fisioterapeuta	1

Os profissionais são contratados pela Humãnia Saúde em regime de dedicação exclusiva, e a central de atendimento do programa opera de segunda a sexta, das 09h às 21h. A equipe multidisciplinar atende em todo o território nacional (incluindo zonas rurais e pequenos municípios) em visitas presenciais e remotas, conforme a necessidade e disponibilidade dos pacientes.

Recursos do programa

O Programa conta com diferentes recursos que visam acompanhar o tratamento, a promoção da segurança e o estabelecimento de vínculo com cada paciente, favorecendo a adesão ao tratamento e ao monitoramento, estando os mesmos apresentados a seguir:

- **Ligações Telefônicas Receptivas (0800):** realizadas através de número 0800 disponível de segunda a sexta-feira (exceto em feriados), das 9h às 21h.

- **Ligações Telefônicas Ativas (para pacientes ou cuidadores/responsáveis):** realizadas através da infraestrutura de telefonia da Humãnia Saúde, conforme protocolo de interação definida no escopo e de acordo com o grupo de risco.
- **Mensagens de texto:** enviados aos pacientes conforme protocolo de interação para confirmação de exame, informativo de resultado de exame, lembrete de visita, lembrete de exame, lembrete de retirada do medicamento da geladeira e aviso sobre laudo de exame disponível em sistema.
- **E-mail:** enviados para médicos e pacientes com orientações sobre a realização de exames, informativo de resultado de exame e visitas da equipe multidisciplinar.
- **Visitas presenciais (equipe multidisciplinar):** as visitas presenciais são realizadas conforme protocolo de interação e mediante anuência do paciente. A visita presencial é realizada pela equipe multidisciplinar do programa, composta por enfermeiros, nutricionista, psicóloga e fisioterapeuta, chamados de Instrutores Externos de Saúde.
- **Visitas web:** ocorre para aqueles pacientes elegíveis (que possuem computador, webcam e acesso à internet de banda larga) e por interface do time multidisciplinar.
- **Farmacovigilância:** O programa disponibiliza profissional bilingue (inglês-português) para atuação em processos de Farmacovigilância. A empresa Humãnia Saúde segue o processo de farmacovigilância já estabelecido com a PTC Farmacêutica.
- **Exames pré-tratamento e exames de acompanhamento:** O programa fornece acesso a exames antes do início do tratamento e de acompanhamento durante o tratamento, com possibilidade de coleta em domicílio (Tabela 7).
- **Materiais educativos:** O programa disponibiliza materiais educativos físicos (cartilhas/livretos) e vídeos como residual de interações (visitas ou contatos telefônicos) com os pacientes. Os materiais abordam questões relevantes sobre a doença e o manejo multidisciplinar, além de auxiliar no controle e adesão à rotina de tratamento e Exames laboratoriais de monitoramento.

Na Tabela 7 são apresentados os exames disponíveis no programa de suporte do paciente, assim como sua frequência mínima recomendada. A critério médico esses exames podem ser realizados com uma frequência maior.

Tabela 7: Exames disponíveis no programa de monitoramento e sua frequência mínima.

Exame	Frequência mínima
Hemograma completo com contagem de plaquetas;	Antes do início do tratamento, após a cada 2 semanas
Provas de função renal (creatinina sérica, relação proteinúria/creatinúria e taxa de filtração glomerular)	Antes do início do tratamento, após a cada 3 meses
Transaminases hepáticas (TGO e TGP)	Antes do início do tratamento, 4 meses após o início do tratamento, e então anualmente.
Dosagem vitamina A	Antes do início do tratamento,

Caso o paciente apresente alteração do exame de contagem de plaquetas, a frequência de monitoramento e recomendação de dosagem de tratamento, conforme estabelecido na bula do medicamento aprovado pela ANVISA, são proativamente informadas ao médico responsável pelo paciente. Todos os pacientes inscritos no programa têm acesso aos exames laboratoriais necessários para monitorar o tratamento. As coletas de tais exames podem ser realizadas em domicílio ou em laboratório credenciado pelo programa, sem ônus para o paciente, para o médico ou para o sistema. A empresa Humânia Saúde (Antiga AzimuteMed) realiza a acreditação de laboratórios qualificados para realização dos exames com cobertura nacional.

O resultado dos exames é fornecido pelo laboratório onde o teste foi realizado, dentro de 24 horas para contagem de plaquetas, e para os outros exames laboratoriais seguindo o prazo regular. Os resultados são disponibilizados pelo laboratório para a Humânia Saúde, para o médico e para o paciente.

Frequência de interações

A frequência dos contatos e interações do programa varia de acordo com o grupo de risco no qual o paciente se encontra, baseada nas recomendações de bula do produto (Tabela 8).

Tabela 8: Protocolo de interações do programa, de acordo com a classificação de risco.

Grupo	Conduta médica			Conduta do Programa			
	Contagem de Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Frequência de exames	Dosagem	Ações	Frequência de contatos com paciente (EDUCADOR)	Frequência de visitas ao paciente (ENFERMEIRO VISITADOR)	Frequência de visitas / contato com o médico (ENFERMEIRO VISITADOR ou SUPERVISOR)
1	> 100	Quinzenal	Mantida a prescrição	Agenda novo exame e acompanhamento das 3 primeiras aplicações	Semanal nos dois primeiros meses e mensal após esse período.	Três primeiras injeções, depois em 15 dias e a cada 30 dias ou em até uma semana se houver alteração de dose	Contato remoto somente se não houver seguimento da conduta médica em relação a coleta de exames ou dosagem Notificar o médico o status das primeiras aplicações
2	≥ 75 a < 100	Semanal	Reduzida para 284 mg a cada duas semanas	Garante coleta de exame domiciliar semanal e acompanha médico e paciente imediatamente após o resultado	Além da frequência de contatos e interações previstas para o grupo 1, uma vez por semana.	A cada duas semanas até normalização do resultado ou em até uma semana quando houver mudança de dose	Contato remoto a cada duas semanas, podendo ser mais frequente se não houver seguimento da conduta médica em relação a coleta de exames ou dosagem
3	< 75	Duas vezes por semana até 3 valores sucessivos acima de 75, em seguida, monitoramento semanal.	A dose deve ser interrompida até 3 valores sucessivos > 100. No reinício da dose de tratamento, a frequência deve ser reduzida para 284 mg a cada 2 semanas.	Garante coleta de exame domiciliar duas vezes na semana e acompanha médico e paciente imediatamente após o resultado	Além da frequência de contatos e interações previstas para o grupo 1 haverá contatos diários até normalização do resultado.	A cada duas semanas até normalização do resultado ou em até uma semana quando houver mudança de dose	Contato remoto a cada duas semanas, podendo ser mais frequente se não houver seguimento da conduta médica em relação a coleta de exames ou dosagem
4	< 50	Duas vezes por semana até 3 valores sucessivos acima de 75, em seguida, monitoramento semanal. Considerar monitoramento mais frequente se fatores de risco adicionais para sangramento estiverem presentes.	A dose deve ser interrompida até 3 valores sucessivos > 100. No reinício da dose de tratamento, a frequência deve ser reduzida para 284 mg a cada 2 semanas. Considere corticosteróides se fatores de risco adicionais para sangramento estiverem presentes.	Garante coleta de exame domiciliar duas vezes na semana e acompanha médico e paciente imediatamente após o resultado	Além da frequência de contatos e interações previstas para o grupo 1 haverá contatos diários até normalização do resultado.	Semanal até normalização do resultado ou em até uma semana quando houver mudança de dose	Contato remoto duas vezes por semana, podendo ser mais frequente se não houver seguimento da conduta médica em relação a coleta de exames ou dosagem
5	< 25	Diariamente até 2 valores sucessivos acima de 25. Então monitorar duas vezes por semana até 3 valores sucessivos acima de 75. Então monitorar até a estabilidade.	O tratamento deve ser descontinuado. Corticosteróides recomendados.	Garante coleta de exame domiciliar diária e acompanha médico e paciente imediatamente após o resultado	Além da frequência de contatos e interações previstas para o grupo 1 haverá contatos diários até normalização do resultado.	Diário até normalização do resultado	Contato remoto duas vezes por semana até normalização do resultado ou se não houver seguimento da conduta médica em relação a coleta de exames ou interrupção do tratamento

Fonte: Elaboração própria

6. Revisão sistemática da literatura



6.1. Objetivo

O objetivo dessa revisão sistemática da literatura é apresentar, utilizando metodologia adequada, revisão dos dados de eficácia e segurança de inotersena no tratamento de pacientes com PAF-TTR, especialmente pacientes com estágio 2 da doença. A pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICO (população, intervenção, comparador, desfecho), é apresentada na Tabela 9.

Tabela 9: Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.

P (população)	Pacientes com PAF-TTR, com estágio 2 da doença
I (intervenção)	Inotersena
C (comparador)	Não tratar, placebo ou outra terapia
O (desfecho)	Primários: Sobrevida, progressão neurológica, qualidade de vida Secundários: Eventos adversos, capacidade funcional, parâmetros ecocardiográficos e outros desfechos de relevância clínica

PAF-TTR: polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina.

Fonte: Elaboração própria.

6.2. Metodologia

6.2.1. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL e LILACS, no dia 27 de abril de 2023. A estratégia de busca foi extremamente ampla, incluindo apenas termos relacionados ao tratamento de interesse. Não foram incluídos filtros de delineamento de estudo ou restrições de data e idioma de publicação. As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas na Tabela 10.

Além disso, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca semelhante (*inotersen OR tegsedi*), para identificar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos em condução.

Tabela 10: Estratégias de busca completas.

MEDLINE (via PubMed)	Hits
inotersen [Supplementary Concept] OR inotersen OR "inotersen sodium" OR tegsedi OR "gsk 2998728" OR "gsk2998728" OR "ionis ttr rx" OR "ionis ttrrx" OR "ionis-ttr rx" OR "ionis-ttrrx" OR "isis 420915" OR "isis ttr rx" OR "isis ttrrx" OR "isis-ttr rx" OR "isis-ttrrx" OR "isis420915" OR "isisgsk1rx"	122
Embase	
"inotersen"/exp OR "inotersen" OR "inotersen sodium" OR "tegsedi" OR "gsk 2998728" OR "gsk2998728" OR "ionis ttr rx" OR "ionis ttrrx" OR "ionis-ttr rx" OR "ionis-ttrrx" OR "isis 420915" OR "isis gsk1rx" OR "isis ttr rx" OR "isis ttrrx" OR "isis-ttr rx" OR "isis-ttrrx" OR "isis420915" OR "isisgsk1rx"	472
Cochrane CENTRAL	
inotersen OR "inotersen sodium" OR tegsedi OR "gsk 2998728" OR "gsk2998728" OR "ionis ttr rx" OR "ionis ttrrx" OR "ionis-ttrrx" OR "isis gsk1rx" OR "isis ttr rx" OR "isis-ttrrx" OR "isis420915" OR "isisgsk1rx"	83
LILACS	
inotersen OR inotersena OR tegsedi	03

Fonte: Elaboração própria.

6.2.2. Seleção dos estudos, critérios de inclusão e descrição dos artigos incluídos

Os critérios de inclusão foram: estudos de intervenção, comparados ou não, e estudos observacionais (coortes e séries de caso), avaliando a eficácia e/ou segurança de inotersena em comparação a qualquer outra terapia ou placebo, em pacientes com PAF-TTR, publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso em inglês, português, espanhol ou italiano. Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação. Apesar da questão de pesquisa ser referente ao estágio 2 da doença, foram avaliados artigos e descritas informações referente a efetividade e segurança nos demais estágios da doença.

Os artigos identificados através da busca nas bases de dados foram, primeiramente, avaliados através de leitura de títulos e resumos. Artigos potencialmente relevantes foram selecionados para análise detalhada no formato de texto completo. Aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão. O processo de seleção de estudos foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.

Os artigos incluídos são descritos de maneira narrativa. Não foi possível conduzir metanálise devido às características da evidência disponível na literatura.

6.2.3. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta apropriada para cada delineamento, como *Cochrane RoB 2.0* para ensaios clínicos randomizados, *Joanna Briggs Checklist for Case Series* para estudos clínicos de braço único, *Joanna Briggs Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* para estudos transversais. Além disso, foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários através da metodologia GRADE. Tais avaliações foram conduzidas por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.

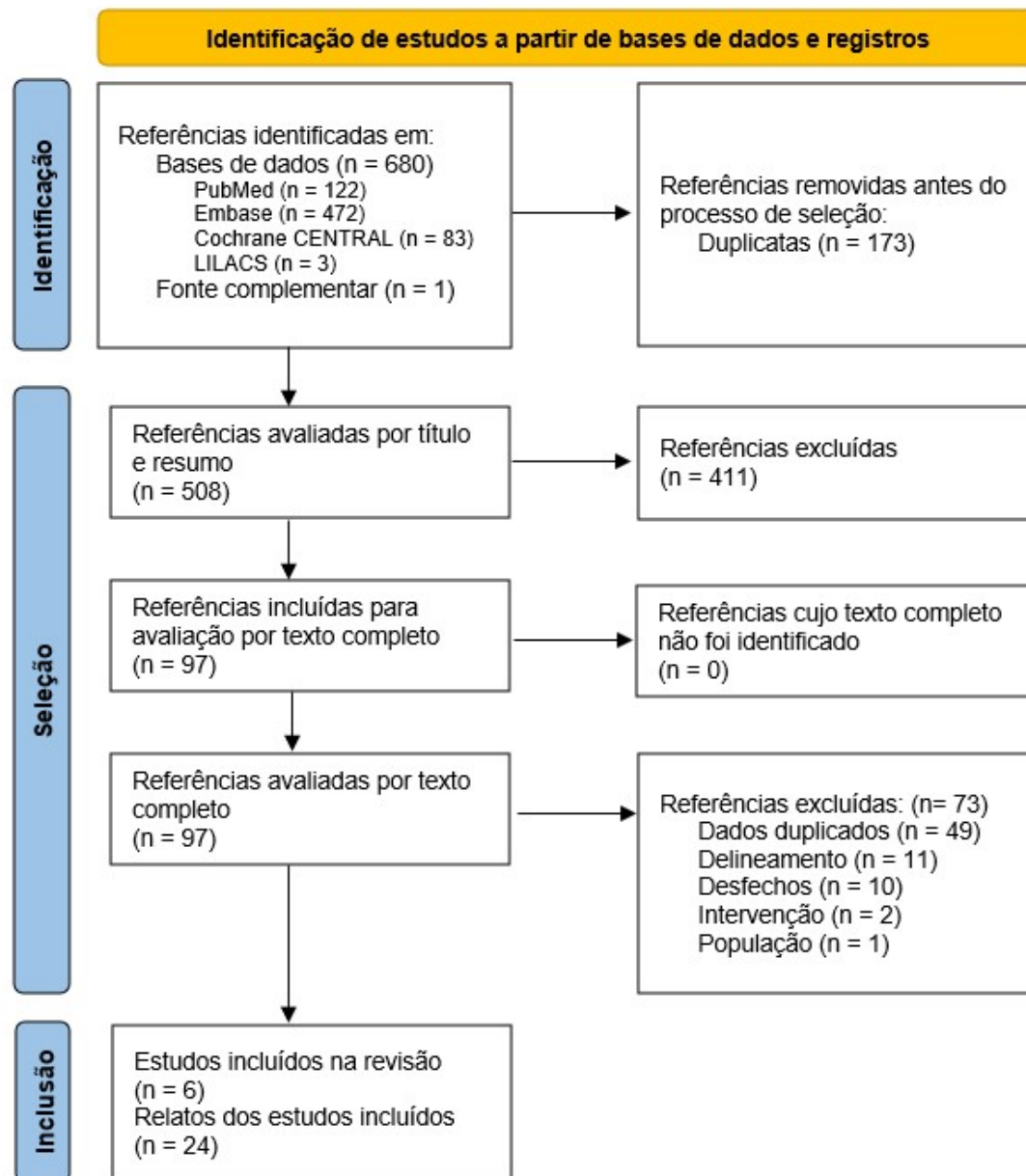
6.3. Resultados

6.3.1. Seleção e inclusão de estudos

A Figura 4 apresenta o fluxo de seleção dos estudos. Em busca na literatura, foram identificadas 508 referências únicas, das quais 97 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Ao final, seis estudos, reportados em 24 publicações, foram incluídos na revisão: um ensaio clínico randomizado fase III e sua extensão (reportado em dezenove publicações), um ensaio clínico fase II braço único (reportado em duas publicações), e quatro estudos observacionais. A lista completa dos artigos excluídos, com motivo para exclusão, é apresentada no Apêndice 1.

Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados 11 protocolos de estudos, dos quais nove atenderiam aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática. Um desses protocolos (NCT01737398) é de estudo já foi incluído nessa revisão sistemática.⁽⁹⁾ Os outros oito protocolos não possuíam resultados publicados, e são apresentados na Tabela 11.

Figura 4: Fluxograma de inclusão de estudos.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 11: Protocolos de interesse identificados no portal ClinicalTrials.gov.

Protocolo	Questão de pesquisa	Status atual Data prevista de finalização
NCT03702829	Delineamento: Estudo clínico fase II P: adultos com PAF-TTR I: inotersena C: não comparado O: parâmetros cardíacos avaliados com ecocardiografia e RM	Ativo, não recrutando 2022
NCT04136184	Delineamento: Estudo clínico fase III P: adultos com PAF-TTR I: AKCEA-TTRLRx C: inotersena O: mNIS+7, qualidade de vida, concentração sérica de TTR, IMC	Ativo, não recrutando 2024 Protocolo do estudo publicado em fevereiro de 2021.
(65) NCT03431896	Delineamento: Observacional (coorte prospectiva) P: crianças e adultos com PAF-TTR, com ou sem tratamento com inotersena O: oligômeros de TTR	Recrutando 2024
NCT04270058	Delineamento: Observacional (coorte prospectiva) P: gestantes em uso inotersena e seus filhos O: desfechos neonatais e fetais, como complicações gestacionais e malformações	Recrutando 2030
NCT03400098	Delineamento: Estudo de acesso expandido P: adultos com PAF-TTR I: inotersena C: não comparado	Interrompido após a aprovação da comercialização de inotersena
NCT04306510	Delineamento: Estudo clínico fase IV P: adultos com PAF-TTR I: inotersena C: não comparado O: eventos adversos	Recrutando 2025
NCT04850105	Delineamento: Observacional (coorte prospectiva) P: adultos com PAF-TTR O: taxa de incidência de trombocitopenia e eventos adversos	Recrutando 2036
NCT04843020	Delineamento: Estudo clínico fase II P: adultos entre 65 a 85 anos com PAF-TTR I: inotersena C: não comparado O: parâmetros cardíacos avaliados com ecocardiografia e RM, capacidade funcional.	Ainda não recrutando 2025

P: população; I: intervenção; C: comparador; O: desfechos; PAF-TTR: polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina; mNIS+7: *Neuropathy Impairment Score* + 7 testes neurofisiológicos; TTR: transtirretina; IMC: índice de massa corporal; RM: ressonância magnética.(9)

Fonte: Elaboração própria.

6.3.2. Descrição dos resultados da eficácia e segurança de inotersena em pacientes com PAF-TTR em estágio 2.

Aqui serão descritos os resultados específicos para a população de pacientes com PAF-TTR estágio 2. A descrição completa dos estudos selecionados encontra-se no Apêndice 2.

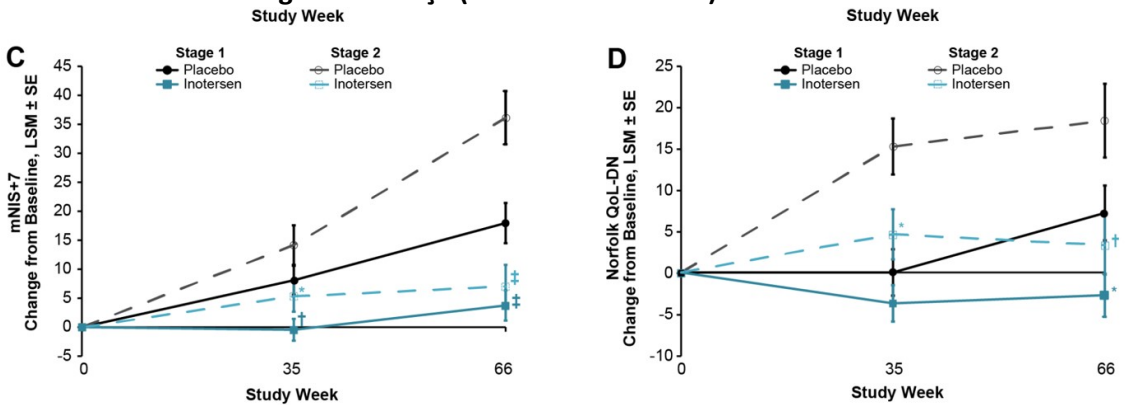
Resultados referentes a pacientes com estágio 2 foram apresentados no estudo pivotal, NEURO-TTR; em mais duas publicações com dados do estudo NEURO-TTR; (66,67)e no artigo de Luigetti e colaboradores (2022)(68), referente a um estudo observacional italiano.

Estudo NEURO-TTR. (9)

Este ensaio clínico randomizado fase III, duplo cego, controlado por placebo, multicêntrico, foi realizado com 115 pacientes com PAF-TTR. Entre os 56 pacientes com doença em estágio 2, 38 pacientes receberam inotersena e 18 pacientes receberam placebo.

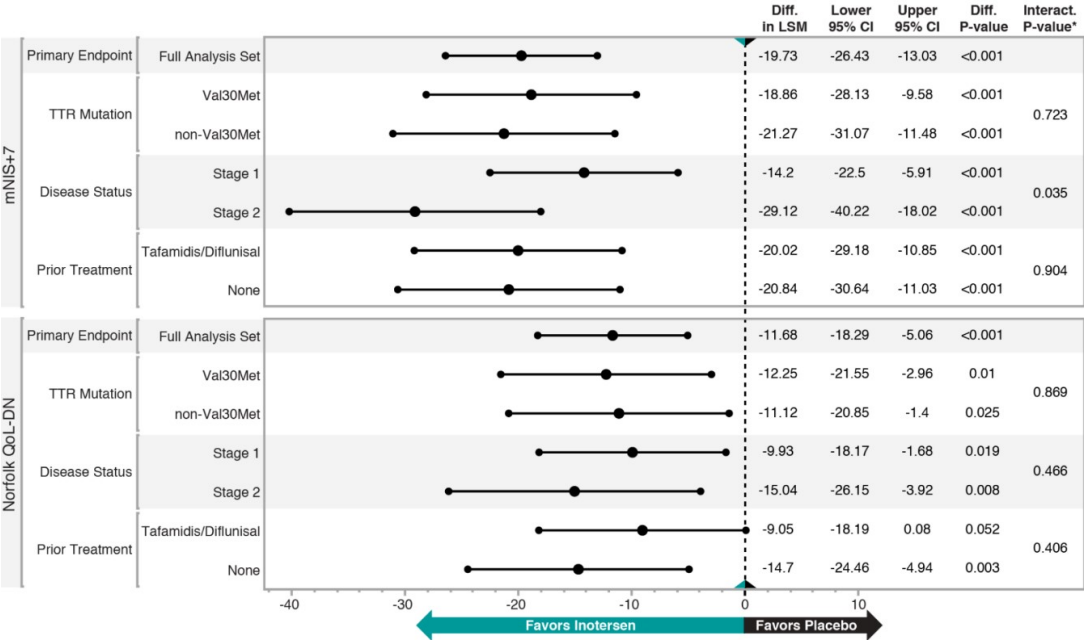
Após 66 semanas de seguimento, na avaliação do desfecho mNIS+7, a diferença média entre os grupos inotersena e placebo foi -29,1 (IC 95% -40,2 a -18,0; p<0,001). No desfecho Norfolk QoL-DN, a diferença média entre os grupos foi de -15,0 (IC 95% -26,2 a -3,9; p=0,008) para (Figura 5 e Figura 6).

Figura 5: Mudança da linha de base para o desfecho mNIS+7 e Norfolk QOL-DN, de acordo com o estágio da doença (estudo NEURO-TTR)



Fonte: Adaptado de Benson et al., 2018.

Figura 6: Análises de subgrupo para mudança da linha de base para os desfechos mNIS+7 e Norfolk QoL-ND (estudo NEURO-TTR).

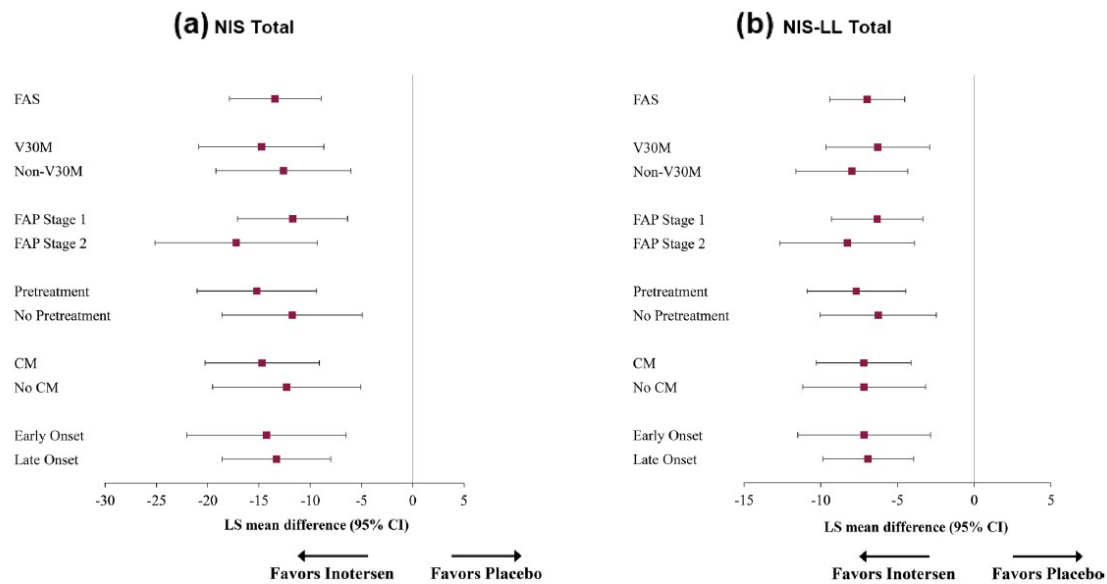


Fonte: Adaptado de Benson et al., 2018. (9)

No artigo de Yaras e colaboradores,(69) são apresentadas análises *post hoc* do estudo NEURO-TTR, relacionados aos escores NIS e NIS-LL, em subgrupos de pacientes definidos por características clínicas. Entre os pacientes com estágio 2 da doença, foram considerados 35 pacientes do grupo inotersena e 17 pacientes do grupo placebo.

Entre os subgrupos analisados, o subgrupo de pacientes com estágio 2 apresentou os melhores resultados em comparação aos demais, em quase todas as avaliações de NIS e NIS-LL, a exceção foi nos domínios de perda de sensação e de reflexos de NIS-LL (Figura 9 e Figura 10). A diferença média neste subgrupo, entre a avaliação basal e a avaliação na semana 65, foi de -17,2 pontos no escore total de NIS, e de -8,3 pontos no escore total de NIS-LL (Figura 7).

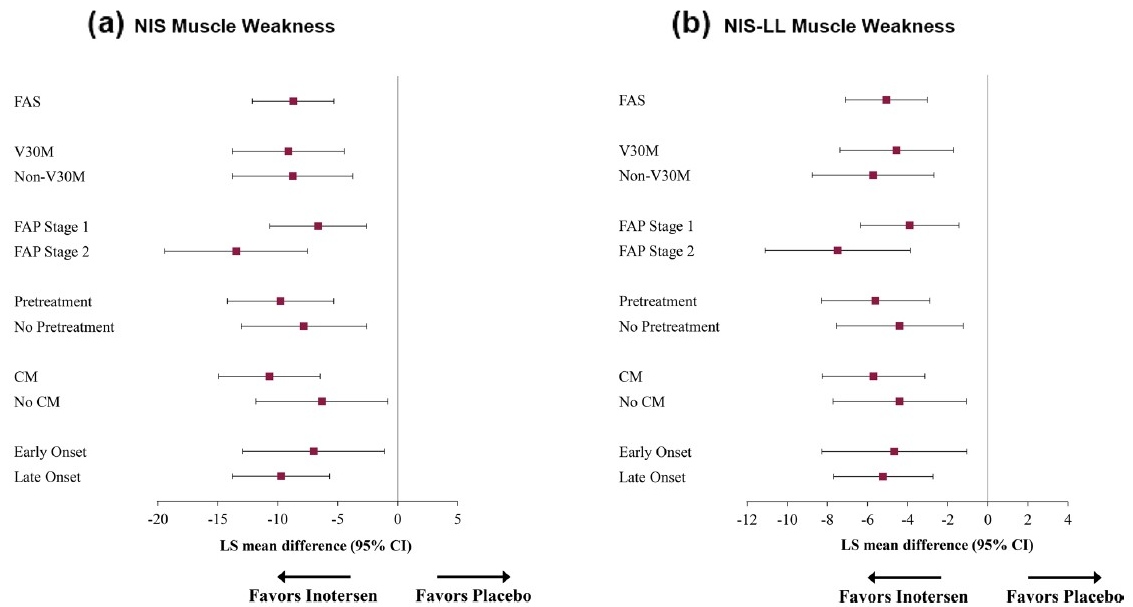
Figura 7: Variação média entre a avaliação basal e final no escore NIS (a) e NIS-LL (b) nos subgrupos analisados por Yaras e colaboradores (2023).



A cor rosa nas médias indica diferença significativa em relação ao placebo ($p < 0,05$).
LS: mínimos quadrados, do inglês *least-square*; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*.
Fonte: adaptada de Yaras et al., 2023.(69)

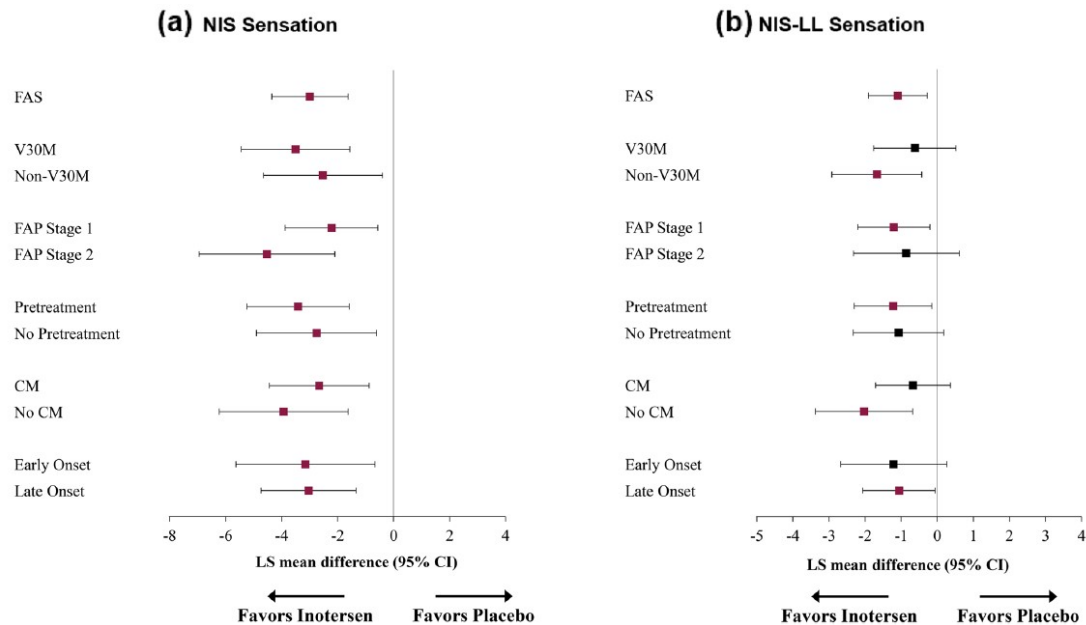
Na subescala de NIS que avaliou força muscular, a variação foi de -13,5 pontos, e na subescala de NIS-LL que avaliou força muscular, a variação foi de -7,5 pontos (Figura 8). Na subescala de NIS que avaliou sensações, a variação foi de -4,5 pontos (Figura 9).

Figura 8: Variação média entre a avaliação basal e final na subescala de força muscular do escore NIS (a) e NIS-LL (b) nos subgrupos analisados por Yaras e colaboradores (2023).



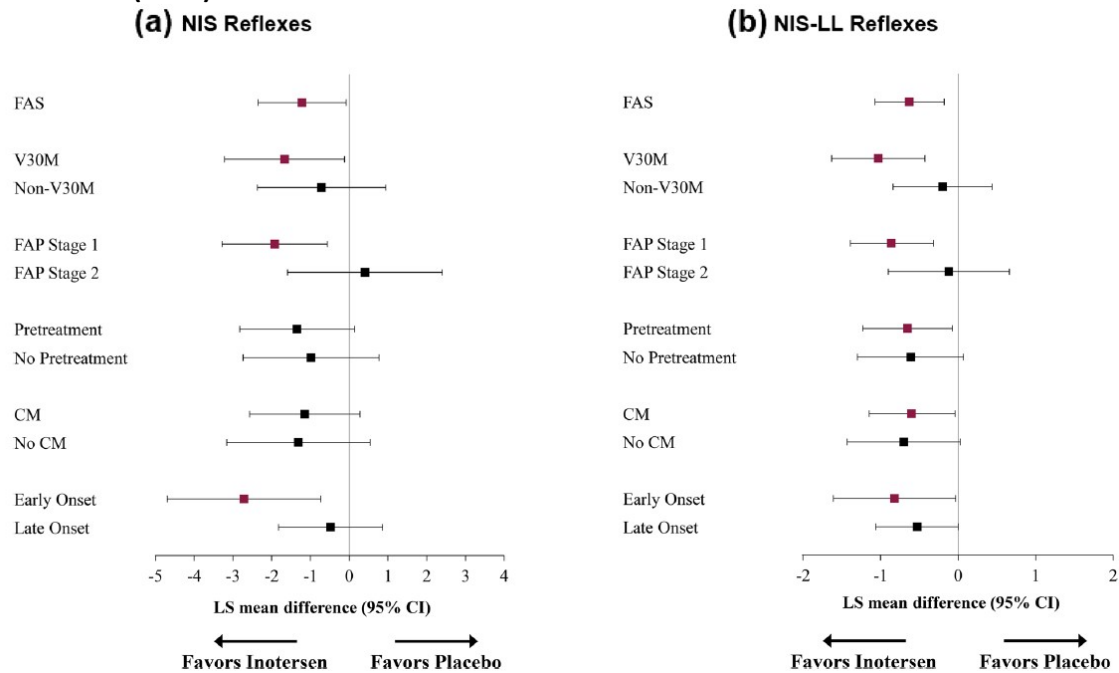
A cor rosa nas médias indica diferença significativa em relação a zero ($p < 0,05$).
LS: mínimos quadrados, do inglês *least-square*; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*.
Fonte: adaptada de Yaras et al., 2023.(69)

Figura 9: Variação média entre a avaliação basal e final na subescala de perda de sensação do escore NIS (a) e NIS-LL (b) nos subgrupos analisados por Yaras e colaboradores (2023).



A cor rosa nas médias indica diferença significativa em relação a zero ($p < 0,05$).
LS: mínimos quadrados, do inglês *least-square*; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*.
Fonte: adaptada de Yaras et al., 2023.(69)

Figura 10: Variação média entre a avaliação basal e final na subescala de reflexos do escore NIS (a) e NIS-LL (b) nos subgrupos analisados por Yarlás e colaboradores (2023).



LS: mínimos quadrados, do inglês *least-square*; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs*.

Fonte: adaptada de Yarlás et al., 2023.(69)

Em resumo de congresso foram reportadas análises de subgrupo do estudo NEURO-TTR para o desfecho qualidade de vida (instrumentos Norfolk QOL-DN e SF-36), um dos subgrupos considerados foi em relação a severidade da doença (estágio 1 ou 2). (66)

Foi verificado que em pacientes com estágio 2 da doença, o tratamento com inotersena foi superior a placebo ($p < 0,05$) em um domínio (atividades de vida diária) do instrumento Norfolk QOL-DN.

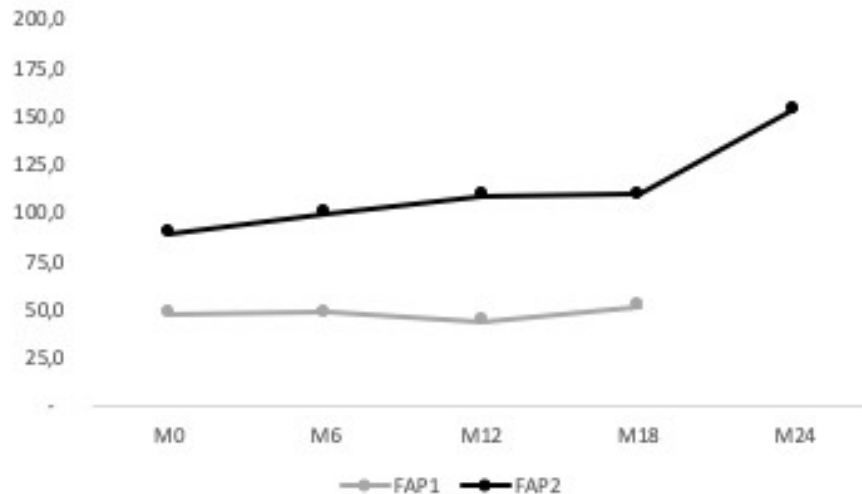
Luigetti et al., 2022(68)

Estudo observacional, retrospectivo e multicêntrico em 23 pacientes tratados com inotersena, entre os quais 16 pacientes em estágio 2 da doença.

O estudo realizou análises em subgrupos de acordo com características clínicas. Considerando a gravidade da doença no início do estudo, os pacientes no estágio 1 progrediram mais lentamente em comparação aos pacientes no estágio 2. As alterações do

NIS desde o início diferiram significativamente entre pacientes no estágio 1 e estágio 2 no 6º mês ($p = 0,003$), 12º mês ($p < 0,0005$) e 18º mês ($p = 0,001$). Além disso, o escore médio do NIS não se alterou significativamente ($p = 0,984$) nos pacientes no estágio 1 ao longo do período de tratamento, enquanto mostrou um aumento significativo progressivo ao longo dos 24 meses no grupo de pacientes no estágio 2 ($p < 0,0005$; Figura 11).

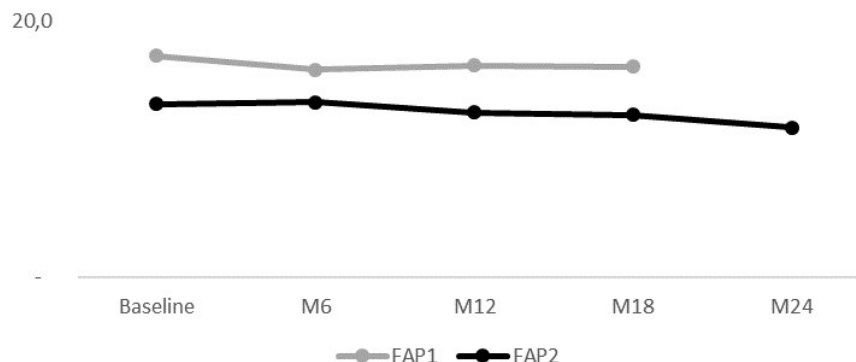
Figura 11: Progressão dos valores médios dos pacientes com PAF no estágio 1 e 2 para o desfecho NIS.



Fonte: Luigetti et al., 2022(68)

Em relação a sintomas de disfunção autonômica, CADT foi significativamente maior em pacientes no estágio 1 em comparação aos pacientes no estágio 2 no início do estudo ($p = 0,004$), 6º mês ($p = 0,044$), 12º mês ($p = 0,03$) e 18º mês ($p = 0,026$) (Figura 12). No entanto, nenhuma deterioração nos valores de CADT foi observada tanto em pacientes no estágio 1 e estágio 2. As concentrações séricas de TTR não diferiram nos pacientes no estágio 1 em comparação aos pacientes no estágio 2 no início do estudo.

Figura 12: Progressão dos valores médios dos pacientes com PAF no estágio 1 e 2 para o desfecho CADT.



Fonte: Luigetti et al., 2022(68)

Quando avaliado a gravidade da doença, as alterações no escore Norfolk QoL-DN diferiram significativamente entre os pacientes no estágio 1 e estágio 2 no 12º mês ($p = 0,042$) e 18º mês ($p = 0,020$). No entanto, nenhum aumento estatisticamente significativo nos valores de Norfolk QoL-DN foi observado em pacientes no estágio 1 ($p = 0,392$) e estágio 2 ($p = 0,568$).

6.3.3. Risco de viés dos estudos incluídos

O estudo NEURO-TTR foi avaliado de acordo com a ferramenta RoB 2.0. Esse estudo apresentou baixo risco de viés em todos os desfechos e domínios avaliados. A avaliação completa do risco de viés desse estudo é apresentada na Tabela 12.

Três estudos delineados como séries de casos foram avaliados de acordo com a ferramenta *Joanna Briggs Checklist for case series*, e as suas avaliações completas estão descritas na Tabela 13. (68,70) Dois estudos apresentaram a condição de forma padronizada e confiável, e descreveram de forma clara as informações clínicas dos pacientes incluídos e os resultados dos estudos. No entanto, esses estudos não descreveram de forma clara se a inclusão dos pacientes foi consecutiva e completa e nenhum reportou o contexto clínico ou demográfico dos pacientes. Kessler e colaboradores (2021) (71) não descreveram de

maneira clara se a condição foi avaliada de forma padronizada e confiável. Além disso, não descreveram os critérios de inclusão dos pacientes, as características demográficas dos participantes e como a análise estatística foi realizada.

O estudo transversal incluído foi avaliado de acordo com a ferramenta *Joanna Briggs Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*. O estudo apresentou problemas relacionados à descrição dos participantes e do contexto, o que pode ser justificado pelo formato da publicação ser um resumo de congresso. A mensuração da condição clínica e da exposição foi realizada pelo autorrelato dos pacientes, o que representa risco de viés. Fatores de confusão não foram identificados ou considerados, e não foi realizada análise estatística dos resultados. A avaliação completa do risco de viés desse estudo é apresentada na Tabela 14.

Tabela 12: Risco de viés de ECR, avaliado através da ferramenta RoB 2.0

Estudos Desfechos	Viés decorrente do processo de randomização	Viés decorrente de desvios da intervenção pretendida	Viés decorrente da falta de dados	Vieses na mensuração do desfecho	Viés por seleção dos resultados reportados	Risco de viés geral
NEURO-TTR extensão(72)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 13: Risco de viés de estudos não comparados, avaliado através da ferramenta JBI checklist for case series (non-randomized experimental studies).

Estudos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total (nº de ✓)
Benson et al., 2017(73) e Dasgupta et al., 2020(74)	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	X	✓	7
Kessler et al., 2021(71)	X	?	?	✓	✓	X	X	✓	X	?	3
Luigetti et al., 2022(68)	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	X	✓	7

Respostas aos critérios: ✓ = Sim; X = Não; ? = Não claro; NA = Não aplicável

- Existem critérios claros para inclusão na série de casos?
- A condição foi avaliada de forma padronizada e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?
- Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?
- A inclusão de participantes na série de casos foi consecutiva?
- As séries de casos realizaram a inclusão completa dos participantes?
- Existe descrição clara das características demográficas dos participantes no estudo?
- Existe descrição clara das informações clínicas dos participantes?
- Os resultados ou os resultados do tempo de seguimento dos casos foram claramente relatados?
- Existe uma descrição clara da informação relativa aos contextos clínicos/demográficos apresentados?
- A análise estatística utilizada é adequada?

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 14: Risco de viés de estudos não comparados, avaliado através da ferramenta JBI checklist for Analytical Cross Sectional Studies

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	Total (nº de ✓)
Sikora et al., 2019 (70)	✓	X	X	X	X	X	✓	X	2/8

Respostas aos critérios: ✓: Sim; X= Não; ?: Não claro; NA: Não aplicável

1. Os critérios para inclusão na amostra foram claramente definidos?
2. Os sujeitos do estudo e contexto foram descritos em detalhe?
3. A exposição foi avaliada de maneira válida e confiável?
4. Foram utilizados critérios objetivos e padronizados para avaliar a condição?
5. Os fatores de confusão foram identificados?
6. As estratégias para lidar com fatores de confusão foram descritas?
7. Os desfechos foram avaliados de maneira válida e confiável?
8. A análise estatística utilizada foi apropriada?

Fonte: Elaboração própria.

6.3.4. Avaliação da qualidade da evidência

Foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos função neurológica e qualidade de vida. A qualidade da evidência foi classificada como alta para todos os desfechos avaliados. A avaliação completa é apresentada na Tabela 15.

Tabela 15: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a metodologia GRADE, para os desfechos primários de eficácia, considerando pacientes com estágio 2 da doença.

Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade da evidência	Sumário da evidência
Função neurológica (avaliado com mNIS+7_{ionis})							
56 pacientes (38 inotersena, 18 placebo; 1 estudo)	não grave ¹	não grave ²	não grave ³	não grave ⁴	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença entre os grupos (66 semanas de seguimento): -21,1 pontos (IC 95% -40,2 a -18,0; p<0,001)
Qualidade de vida (avaliado com Norfolk QoL-DN)							
56 pacientes (38 inotersena, 18 placebo; 1 estudo)	não grave ¹	não grave ²	não grave ³	não grave ⁴	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença entre os grupos (66 semanas de seguimento): -15,0 pontos (IC 95% -26,2 a -3,9; p=0,008). Inotersena foi superior a placebo para o domínio atividades de vida diária (p<0,05).
Eventos adversos							
172 pacientes (112 inotersena, 60 placebo; 1 estudo)	não grave ¹	não grave ⁵	não grave ⁶	não grave ⁷	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	91% dos eventos adversos relacionados ao tratamento foram leves ou moderados. Glomerulonefrite (3 pacientes, 2%) e trombocitopenia (2 pacientes, 2%) foram os principais eventos adversos graves relacionados ao tratamento; ambos foram manejados e controlados com o monitoramento dos pacientes. Um paciente no grupo inotersena foi a óbito por hemorragia intracranial associada com trombocitopenia grau 4.

¹ Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo. Baixo risco de viés em todos os domínios de acordo com RoB 2.0. ² Estudo único; semelhança entre os resultados obtidos para pacientes com estágio 2 e estágio 1 da doença. ³ Resultados específicos para subgrupo de pacientes com estágio 2 da doença. ⁴ Apesar do tamanho amostral pequeno, os resultados mostram tamanho de efeito grande e são consistente (inclusive melhores) do que os do estágio 1, com maior tamanho amostral. ⁵ Dados consistentes no período de extensão. O ensaio clínico não controlado de Benson et al. identificou achados semelhantes - diminuição na contagem plaquetária de aproximadamente 7,2% em relação à linha de base; não foram reportados casos de hemorragia grave. ⁶ Não se espera que haja diferença em relação a incidência de eventos adversos de acordo com o estágio da doença; dessa forma, a evidência considerada inclui a totalidade de pacientes incluídos no estudo. ⁷ Apesar do tamanho de amostra ser de 172 pacientes, esse tamanho é relativamente grande para doenças raras; optado por não reduzir nível de evidência para esse domínio.
Fonte: Elaboração própria.

6.4. Considerações sobre a revisão sistemática

A presente revisão sistemática incluiu seis estudos que avaliaram a eficácia e segurança de inotersena no tratamento de pacientes com PAF-TTR. Os estudos avaliavam pacientes com estágio 1 e 2 de PAF-TTR, mostrando efetividade consistente para ambos os estágios da doença. Foi possível, nessa revisão, isolar os resultados específicos da efetividade do tratamento para os pacientes com estágio 2 da doença, população de interesse da presente proposta de incorporação. Descrevemos resultados para a totalidade da população avaliada, sempre sinalizando os resultados quando os mesmos eram específicos para o estágio 2. Para segurança, consideramos a totalidade da evidência identificada, independente do estágio da doença.

Inotersena é uma terapêutica de primeira classe que tem como alvo a fisiopatologia subjacente da PAF-TTR, oferecendo aos pacientes uma opção de tratamento conveniente, administrada por via subcutânea uma vez por semana facilitando a vida diária. O estudo pivotal NEURO-TTR é a principal fonte de evidência sobre a efetividade de inotersena; esse ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado por placebo apresentou baixo risco de viés de acordo com a avaliação com a ferramenta RoB 2.0. A melhora na qualidade de vida e progressão da neuropatia foram observadas no estudo NEURO-TTR e na sua extensão. Os pacientes também apresentaram boa tolerabilidade ao medicamento. Eventos adversos potencialmente associados ao tratamento incluem trombocitopenia e glomerulonefrite; a incidência desses eventos foi controlada com o monitoramento dos pacientes. Inotersena também demonstrou evidência de eficácia em pacientes com cardiomiopatia associada à PAF-TTR (que constituem população com pior prognóstico), sendo seguro e eficaz na inibição da progressão da doença; em alguns casos, reduzindo a carga amiloide. (73)

É importante ressaltar que foram incluídos estudos de diferentes delineamentos, não apenas ECR. Apesar de ser amplamente conhecido que esse delineamento é o padrão-ouro para avaliar a efetividade de intervenções terapêuticas, sabe-se também que o desenvolvimento de ECR é desafiador no contexto de doenças raras crônico-degenerativas, por motivos como: dificuldades de recrutamento, ligadas à baixa prevalência, que implicam na perda relativa do poder do estudo em detectar diferenças estatisticamente significativas

entre os desfechos avaliados e necessidade de identificar desfechos que tenham correlação preditiva com a evolução da doença e que possam ser monitorados de forma objetiva, precisa e, se possível, viável tanto para os pacientes como para os pesquisadores.

Esta revisão tem vários pontos fortes. A pesquisa abrangeu várias bases de dados, não foram incluídos filtros de delineamento de estudo ou restrições de data e idioma de publicação, tornando improvável que qualquer estudo relevante não fosse identificado. Além disso, usamos as ferramentas atuais para avaliação de risco de viés, como RoB 2.0, e foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos primários através da metodologia GRADE para tornar os resultados ainda mais transparentes.

As principais limitações dessa revisão estão relacionadas ao caráter raro da doença - baixo número de estudos clínicos identificados, com poucos pacientes, restrição de desfechos avaliados e escassez de dados de longo tempo de seguimento. Nesse sentido, não foi possível realizar síntese quantitativa de dados (metanálise). Outra limitação diz respeito à ausência de estudos de comparação direta entre inotersena versus outras intervenções ativas.

7. Análise de custo-efetividade



- A questão de pesquisa corresponde a: “Qual é a custo-efetividade do inotersena, comparado aos cuidados usuais, em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) em estágio 2?”
- O modelo segue a mesma estrutura avaliada no relatório de recomendação n. 799 (*Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina*), adaptando para a questão de pesquisa atual (considerando apenas a maior necessidade médica do Brasil, ou seja, estágio sem tratamento disponível no SUS - estágio 2) e atualizando valores financeiros correspondentes, assim como tábuas de mortalidade.
- Análise primária de custo-utilidade. Modelo transição de estados de Markov, com ciclos de quatro semana (aplicando correção de meio de ciclo), horizonte de tempo *lifetime*, taxa de desconto de 5% e perspectiva do SUS.
- Parâmetros clínicos brasileiros (estudo THAOS) disponíveis para dados de utilidade por estágio e demografia da população com PAF-TTR.
- Quatro estados de saúde: estágio 1, estágio 2, estágio 3 e morte, com todos os pacientes iniciando no estágio 2, seguindo probabilidades transicionais de acordo com estudo NEURO-TTR.
- Ganho de vida bruto, sem desconto, de 8,96 anos de vida (inotersena 31,57 anos vs. 22,61 anos para cuidados usuais).
- Razão de custo efetividade incremental de R\$1.587.709,52/AVAQ (sendo efetividade incremental 6,48 AVAQs e custo incremental R\$ 10 milhões, considerando taxa de desconto de 5% e aquisição do inotersena por meio de importação direta)
- Análises de sensibilidade determinística e probabilística apresentaram resultados consistentes.

7.1. Questão de Pesquisa

Para a presente avaliação, a questão de pesquisa foi definida como: “Qual é a custo-efetividade do inotersena, comparado aos cuidados usuais, em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) em estágio 2?”, onde temos os componentes descritos na Tabela 16.

Tabela 16: Componentes da questão de pesquisa.

População	Pacientes com PAF-TTR em estágio 2 da doença
Intervenção	Inotersena
Comparação	Cuidados usuais (sem tratamento específico)
Desfechos	– Razão de custo-utilidade incremental (RCUI), em reais/anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ)
	– Razão de custo-efetividade incremental (RCEI), em reais/anos de vida ganho (AVG)
Modelo	Markov, avaliando custo-utilidade (AVAQ) e custo-efetividade (AVG)

AVAQ: anos de vida ajustado pela qualidade; AVG: anos de vida ganho; PAF-TTR: polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: elaboração própria.

7.2. Metodologia

7.2.1. Precedentes da avaliação econômica

Conforme anteriormente mencionado, realizamos submissão prévia de pedido de incorporação do inotersena, conforme avaliado no relatório de recomendação número 799, para o tratamento de pacientes com PAF-TTR estágio 2 e estágio 1 não respondedores ao tafamidis.(75)

De acordo com o relatório de recomendação e as interações realizadas na discussão do plenário da CONITEC, o modelo foi considerado adequado, sendo válido e adequadamente estruturado para a questão de pesquisa.

Dada a avaliação prévia pela CONITEC, e a sua validação, optamos por manter a mesma estrutura do modelo anteriormente submetida, considerando que 100% dos pacientes entrarão no modelo em estágio 2 e 0% no estágio 1 (frente a 57,2% em estágio 1 e 42,8% em estágio 2 da submissão anterior). A estrutura e as probabilidades de transição utilizadas permanecem as mesmas e são específicas por estágio da doença. Ademais, realizamos ajustes adicionais nos seguintes pontos:

- Análise primária considera novo preço de incorporação, considerando aquisição por meio de importação direta e inclusão de desconto de 47%. Uso, no caso base, do preço proposto na modalidade de aquisição por importação direta;

- Adicionada análise de sensibilidade utilizando o preço de inotersena considerando o preço com impostos (PIS, COFINS e ICMS 18%);
- As análises de sensibilidade realizadas previamente (desconsiderando desutilidade do cuidador e desconsiderando ganho de utilidade intra-estágio com inotersena) passaram a se referir ao novo caso base, com população iniciando exclusivamente no estágio 2 da doença;
- Adicionada análise de sensibilidade com censura do horizonte temporal aos 85 anos de idade, conforme sugestão dos pareceristas na avaliação prévia do relatório;
- Estimativa de mortalidade tendo por base tábuas de sobrevivência do IBGE referente ao ano de 2021 em vez de 2018;
- Retirados os custos de transição do estágio 1 para o estágio 2, que implicava em acréscimo absoluto de R\$ 311,74, referente ao custo de andador ortopédico;
- Uso de parâmetros financeiros mais recentes (de forma a refletir os custos atuais – Setembro de 2023), mantendo a estrutura de variáveis previamente estabelecida. Foram atualizados os valores obtidos através das seguintes fontes: SIGTAP, SIHSUS, Banco de Preços em Saúde e Painel de Compras.

7.2.2. Princípios gerais da estrutura de modelagem

Foi realizada avaliação econômica sob a perspectiva do sistema de saúde público do Brasil (Sistema Único de Saúde [SUS] – Ministério da Saúde), seguindo as orientações da Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. (76)

Na escolha da estrutura e das definições do modelo foram levadas em consideração outras incorporações semelhantes no SUS, além de relatórios de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) sobre o uso ou a incorporação do inotersena.

Em relação ao histórico de incorporação de intervenções para PAF-TTR no SUS, avaliamos o relatório de recomendação da CONITEC número 339, “Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina”,

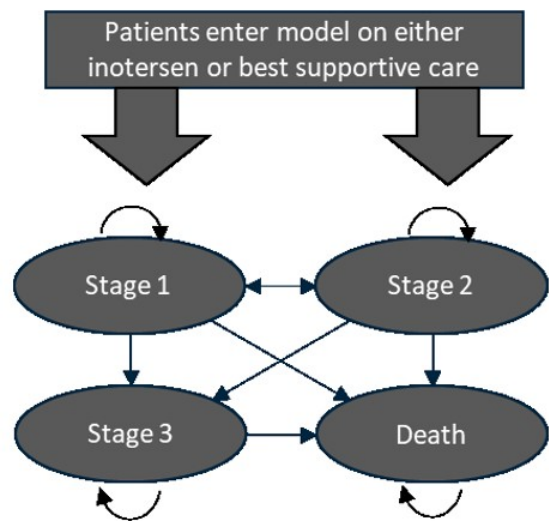
de janeiro de 2018, de forma a apoiar o desenvolvimento do modelo.(53) Nesse relatório está descrito nas páginas 18 e 19:

Foi submetido um modelo de Markov com ciclos semestrais cujos estados de saúde se baseiam no estadiamento da PAF-TTR pela gravidade da doença e o estado absorptivo de morte. A escolha pela análise de microssimulação foi justificada porque as probabilidades de transição pós-transplante seriam distintas das probabilidades de transição pré-transplantes, deduzindo-se, portanto, a necessidade de “memória” sobre a passagem por esse estado. No entanto, como todos os pacientes que recebem transplante devem apresentar igual evolução, não fica claro por que ele não seria modelado como outro estado de Markov, a partir do qual só haveria progressão para morte. Todos os pacientes do estado pós transplante poderiam receber a mesma utilidade e custo semestral. [...] A principal crítica aos métodos adotados para modelagem é a dificuldade de avaliação da validade do modelo; novamente um modelo de Markov que simulasse uma coorte genérica de pacientes em estágio 1 e utilizasse probabilidades de progressão para os demais estados seria mais compreensível. Contribui para a dificuldade de avaliação a ausência de resultados sobre progressão média dos pacientes e de comparações desses resultados com dados da literatura.

Adicionalmente identificamos, ao momento da construção do modelo, três modelos de agências internacionais de ATS em relação a avaliação do inotersena.

Os modelos do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) apresentam a mesma estrutura, consistindo de três estágios transicionais referentes à doença, e morte como estado absorptivo, conforme apresentado na Figura 13.(77,78) Nesses modelos o caso-base consiste em pacientes com as características do estudo NEURO-TTR (idade 59 anos, 69% homens, 67% estágio 1 e 33% estágio 2). Os ciclos consistiam em períodos de tempo de 4 semanas, e o horizonte temporal era de 41 anos, aplicando censura no modelo ao paciente atingir 100 anos.

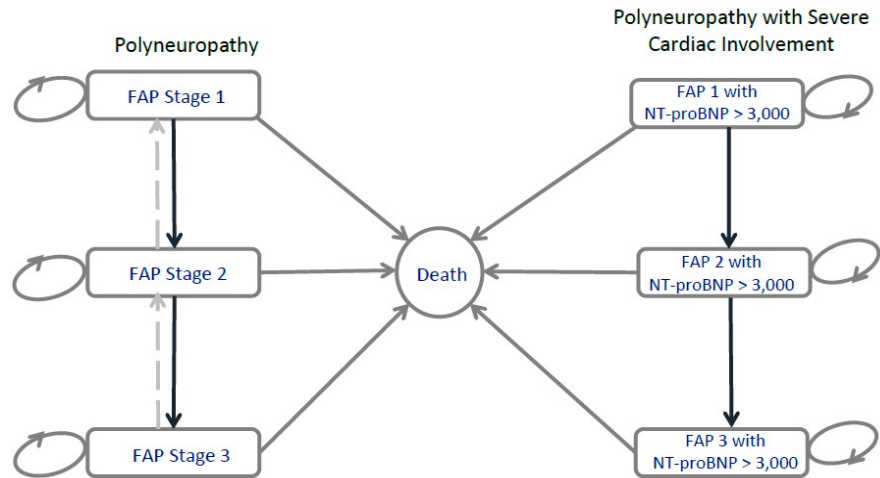
Figura 13: Estrutura do modelo utilizado nas avaliações do NICE e do CADTH.



Fonte: National Institute for Health and Care Excellence, 2018, p. 101.(78)

O ICER (Institute for Clinical and Economic Review), dos Estados Unidos, utilizou modelo semelhante, porém considerando também estados transicionais adicionais para pacientes com PAF-TTR na presença de cardiopatia grave (definida como NT-ProBNP > 3000), conforme apresentado na Figura 14.(79) Nesse modelo, o caso-base também representou as características da população do estudo NEURO-TTR, acrescentando a proporção de 14,2% da população possuir cardiopatia grave. Os ciclos eram mensais, e o mesmo possuía horizonte temporal de duração de toda a vida.

Figura 14. Estrutura do modelo utilizado nas avaliações do ICER.



Fonte: Institute for Clinical and Economic Review, 2018, p. 42. (80)

7.2.3. Definição da população em estudo

A população de interesse foi de adultos com PAF-TTR. O caso base foi definido conforme considerando a linha de base da população brasileira do estudo *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS), correspondente a idade ao início dos sintomas de 32,5 anos e 52,5% de homens.(7)

De acordo com o pedido de incorporação, todos os pacientes – por definição – estão em estágio 2 da doença.

7.2.4. Intervenção proposta no modelo

A intervenção de interesse foi inotersena, na dose fixa recomendada de 284mg, administrada a cada uma semana por injeção subcutânea (domiciliarmente), para pacientes com PAF-TTR estágio 2. O medicamento é interrompido uma vez que há a evolução para o estágio 3 (perda da deambulação).

7.2.5. Comparadores

Na construção do modelo, considerou-se como comparador, o melhor tratamento de suporte disponível, uma vez que não há um tratamento específico, sendo realizado apenas os cuidados usuais da doença. Reconhecemos a importância dos componentes adjuvantes ofertado pelo SUS, como consultas especializadas, fisioterapia e a disponibilização de dispositivos para facilitar locomoção, quando necessário, (cadeira de rodas, andadores), devendo esse tipo de cuidado ser ofertado também ao grupo intervenção; contudo entendemos que essas ações não possuem efeito na modificação da história natural da doença.

Além disso, o transplante hepático não é uma alternativa nessa população, uma vez que é restrito ao estágio 1 da doença.

7.2.6. Descrição da estrutura do modelo

O modelo desenvolvido é um modelo de transição de estados de Markov. Todas as análises foram realizadas em Treeage, versão 2022.

O modelo pressupõe que, uma vez atingido o estágio 3, o inotersena é descontinuado. Apesar do pressuposto que ainda deve haver benefício nessa população, a interrupção está em linha com a recomendação em bula e com o modelo proposto na avaliação do CADTH e do NICE.(63,77,78) Da mesma forma, consideramos que o paciente pode regredir do estágio 2 ao estágio 1, contudo não pode regredir do estágio 3 para estágios anteriores.

O modelo inclui quatro estados de saúde:

- Estágio 1: pacientes sem necessidade de auxílio para deambulação. O paciente pode estar nesse estágio no tratamento de suporte, em tratamento com inotersena, ou com tratamento com Inotersena descontinuado.
- Estágio 2: pacientes com necessidade de auxílio para deambulação. O paciente pode estar nesse estágio no tratamento de suporte, em tratamento com inotersena, ou com tratamento com Inotersena descontinuado. Todos os pacientes iniciam o modelo nesse estágio.
- Estágio 3: pacientes não deambulantes. O paciente pode estar nesse estágio no tratamento de suporte ou com tratamento com Inotersena descontinuado, uma vez que o modelo não assume tratamento no estágio 3.
- Morte: proporção de pacientes que morreram a qualquer ponto do tempo.

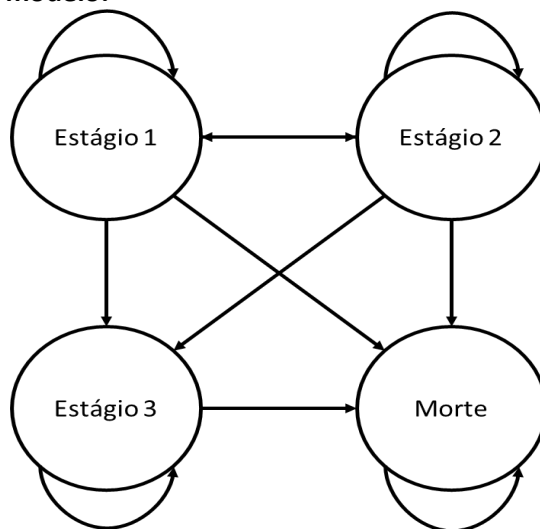
Em linha com o modelo original do NICE, consideramos ciclos do modelo a cada quatro semanas.(78) Uma vez que o custo da medicação é alto, ciclos de menor duração são mais adequados para a estimativa de custos, além disso, exames como plaquetas são solicitados a cada duas semanas para o paciente em uso da terapia.

Utilizamos correção para metade de ciclo (*half-cycle correction*), apesar dos ciclos serem curtos e seu impacto ser pequeno. A taxa de desconto aplicada foi de 5%, conforme diretrizes do Ministério da Saúde. Assumimos morte (censura) de todos os participantes ao

atingir a idade de 100 anos, em linha com práticas usuais de modelagem. É importante salientar que, nesse modelo, consideramos que não há indivíduos com mais do que 100 anos de idade vivos, o que não significa que os pacientes permanecem no modelo até os 100 anos de idade. A mortalidade dos indivíduos, nesse meio tempo, segue a tábua de mortalidade do IBGE, contabilizado a partir do nosso caso-base (definido como 32,5 anos), ajustado para o risco incremental de morte atribuído à doença, conforme estimativas da literatura.

Na Tabela 17 resumimos as principais características do modelo. A representação gráfica do modelo está apresentada na Figura 15. Na Figura 16 e na Figura 17 é apresentada a estrutura do modelo conforme programação em TreeAge.

Figura 15: Estrutura do modelo.



Fonte: Elaboração própria.

Tabela 17: Resumo das definições utilizadas no modelo.

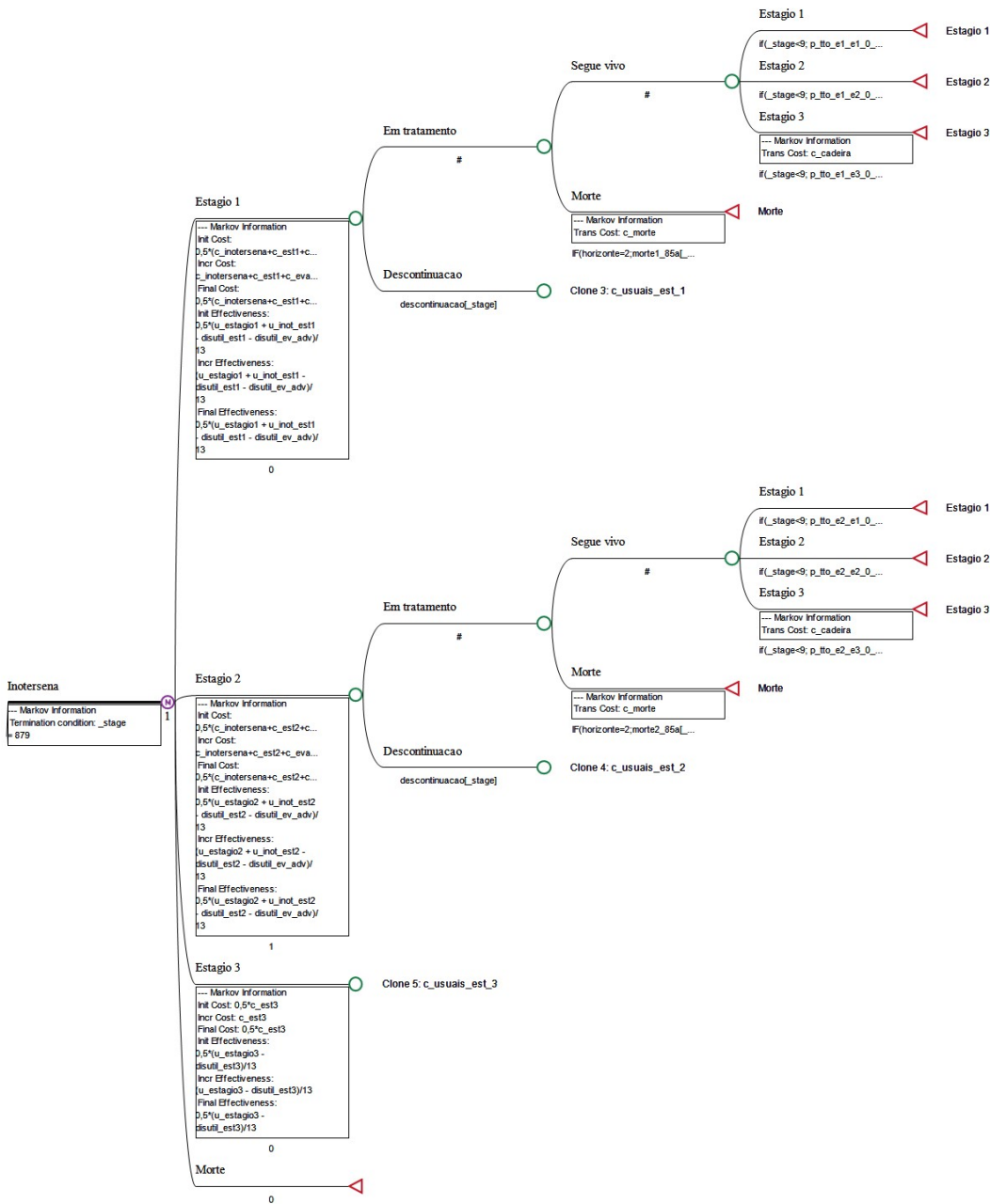
Característica	Definição	Considerações / análises de sensibilidade
Tipo de avaliação econômica	Modelo de Markov para análise de custo-utilidade e custo-efetividade	Custo-utilidade para o desfecho principal (R\$/AVAQ) Utilizada correção para meio de ciclo
População	Adultos com PAF-TTR Caso base: adulto, 32,5 anos, todos no estágio 2 da doença.	População de acordo com a linha de base da população brasileira do estudo THAOS, correspondente a idade ao início dos sintomas de 32,5 anos e 52,5% homens.
Intervenção	Inotersena 284mg, administrada a cada 1 semana por injeção subcutânea	--
Comparadores	Cuidados usuais	--
Cálculo das estimativas	Modelo realizado em Treeage pro 2022	--
Parâmetros considerados no modelo	Custos da intervenção, custos do acompanhamento da doença, probabilidades de transição no modelo, utilidade dos estados transicionais e disutilidade do cuidador.	Análise de sensibilidade desconsiderando a disutilidade do cuidador.
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (100 anos)	Em linha com o modelo do NICE. Todos os pacientes considerados mortos para o modelo aos 100 anos (horizonte de 67,5 anos frente ao caso base). A censura em 100 anos significa que não há indivíduos vivos no modelo após os 100 anos de idade, contudo a mortalidade – em geral – ocorre mais precocemente, sendo estimada com base em tábuas de sobrevivência do IBGE, ajustando para efeito incremental da mortalidade atribuída à PAF-TTR. Realizada análise de sensibilidade com censura em 85 anos.
Duração do ciclo	4 semanas	Em linha com o modelo do NICE. Uma vez que o custo da medicação é alto, ciclos de menor duração são mais adequados para a estimativa de custos.
Perspectiva de custos	Sistema Único de Saúde (pagador)	--
Taxa de desconto	5%	Em linha com as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.
Resultados	R\$/AVAQ (anos de vida ajustados à qualidade de vida)	Análise complementar em R\$/AVG (anos de vida ganhos)
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade univariada e probabilística	Parâmetros de custo (exceto custo da intervenção), considerando incremento e redução

de 50%.

Variabilidade esperada de 10% nos valores de utilidade e de efetividade.

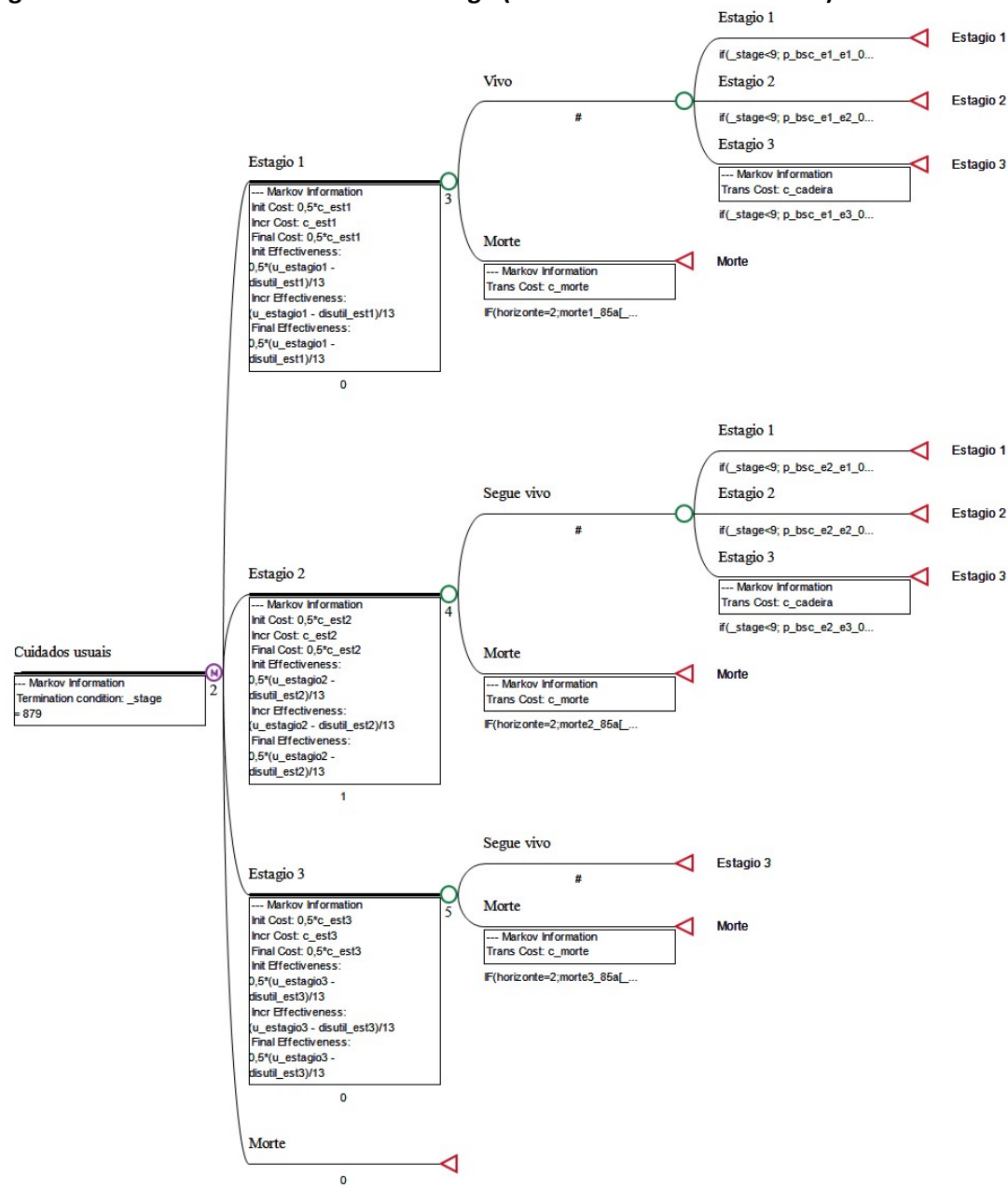
AVAQ: anos de vida ajustado pela qualidade; AVG: anos de vida ganho; PAF-TTR: polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina; THAOS: *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey*.
Fonte: Elaboração própria.

Figura 16: Estrutura do modelo em TreeAge (subárvore: inotersena).



Fonte: Elaboração própria.

Figura 17: Estrutura do modelo em TreeAge (subárvore: cuidados usuais).



Fonte: Elaboração própria.

7.2.7. Parâmetros do Modelo

7.2.7.1. Parâmetros demográficos

Para o caso base foram considerados os parâmetros demográficos dos pacientes observados no estudo THAOS (Tabela 18).

Tabela 18: Parâmetros demográficos do modelo.

Item	Descrição	Caso Base	Observações
Idade ao início do tratamento	Idade considerada para o caso base (início do modelo)	32,5 anos	32,5 anos, de acordo com idade média da população brasileira no estudo THAOS.
Sexo	Proporção de homens e de mulheres no caso base	50% de homens e de mulheres	Não se espera diferença importante entre sexo uma vez que não à relação com o cromossomo X e a evolução nessas populações tende a ser semelhante. Proporção de acordo com o estudo THAOS (52,5% homens)
Fase da doença ao diagnóstico	Estado transicional no qual os pacientes iniciam no modelo.	Probabilidade de 100% de iniciar no estágio 2	De acordo com indicação realizada para o pedido de incorporação

Fonte: Elaboração própria.

7.2.7.2. Taxa de mortalidade

Não há dados brasileiros sobre mortalidade em pacientes com PAF-TTR , portanto, seguimos o mesmo padrão solicitado pelo comitê de avaliação do NICE, que sugeriram a utilização da tábua de mortalidade para a população geral, aplicando *hazard ratios* de 2,01 para o estágio 1, de 2,42 para o estágio 2 e de 9,53 para o estágio 3.(78) Esses padrões foram baseados no estudo de Suhr et al.(81) A mortalidade da população geral foi baseada na tábua de mortalidade do IBGE de 2019. (82)Apesar das tábuas de mortalidade para o ano de 2020 estar disponível, optamos por utilizar as estimativas de 2019 devido a potenciais distorções nas estimativas devido ao COVID-19. Uma vez que os dados do IBGE não compreendem taxas de mortalidade ano a ano para idade igual ou superior a 80 anos, foi feita extrapolação da taxa de mortalidade (função exponencial, utilizando idade entre 60 e 79 anos como parâmetros de entrada). As estimativas de mortalidade foram ajustadas para representar um ciclo de 4 semanas, e são apresentadas na Tabela 19.

Tabela 19: Mortalidade anual e por ciclo (4 semanas), de acordo com idade e estágio da doença.

Idade	Mortalidade por ciclo (4 semanas)				Mortalidade anual			
	Geral	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	Geral	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
32,5	0,01%	0,02%	0,03%	0,12%	0,16%	0,32%	0,38%	1,49%
33	0,01%	0,03%	0,03%	0,12%	0,16%	0,33%	0,39%	1,54%
34	0,01%	0,03%	0,03%	0,12%	0,17%	0,34%	0,41%	1,60%
35	0,01%	0,03%	0,03%	0,13%	0,18%	0,35%	0,43%	1,67%
36	0,01%	0,03%	0,03%	0,14%	0,18%	0,37%	0,45%	1,74%
37	0,01%	0,03%	0,04%	0,14%	0,19%	0,39%	0,47%	1,83%
38	0,02%	0,03%	0,04%	0,15%	0,20%	0,41%	0,49%	1,93%
39	0,02%	0,03%	0,04%	0,16%	0,22%	0,43%	0,52%	2,04%
40	0,02%	0,04%	0,04%	0,17%	0,23%	0,46%	0,55%	2,16%
41	0,02%	0,04%	0,05%	0,18%	0,24%	0,49%	0,59%	2,30%
42	0,02%	0,04%	0,05%	0,19%	0,26%	0,52%	0,63%	2,46%
43	0,02%	0,04%	0,05%	0,21%	0,28%	0,56%	0,68%	2,65%
44	0,02%	0,05%	0,06%	0,22%	0,30%	0,61%	0,73%	2,85%
45	0,03%	0,05%	0,06%	0,24%	0,33%	0,66%	0,79%	3,08%
46	0,03%	0,05%	0,07%	0,26%	0,35%	0,71%	0,85%	3,32%
47	0,03%	0,06%	0,07%	0,28%	0,38%	0,77%	0,92%	3,58%
48	0,03%	0,06%	0,08%	0,30%	0,41%	0,82%	0,99%	3,86%
49	0,03%	0,07%	0,08%	0,33%	0,44%	0,89%	1,07%	4,15%
50	0,04%	0,07%	0,09%	0,35%	0,48%	0,96%	1,15%	4,46%
51	0,04%	0,08%	0,10%	0,38%	0,51%	1,03%	1,24%	4,80%
52	0,04%	0,09%	0,10%	0,41%	0,55%	1,11%	1,33%	5,16%
53	0,05%	0,09%	0,11%	0,44%	0,59%	1,19%	1,43%	5,54%
54	0,05%	0,10%	0,12%	0,47%	0,64%	1,28%	1,54%	5,94%
55	0,05%	0,11%	0,13%	0,51%	0,69%	1,38%	1,66%	6,38%
56	0,06%	0,11%	0,14%	0,54%	0,74%	1,48%	1,78%	6,85%
57	0,06%	0,12%	0,15%	0,59%	0,80%	1,59%	1,91%	7,35%
58	0,07%	0,13%	0,16%	0,63%	0,85%	1,71%	2,06%	7,87%

59	0,07%	0,14%	0,17%	0,68%	0,92%	1,84%	2,21%	8,43%
60	0,08%	0,15%	0,18%	0,73%	0,99%	1,97%	2,37%	9,04%
61	0,08%	0,16%	0,20%	0,78%	1,06%	2,12%	2,55%	9,70%
62	0,09%	0,18%	0,21%	0,84%	1,14%	2,29%	2,75%	10,43%
63	0,10%	0,19%	0,23%	0,91%	1,24%	2,47%	2,97%	11,23%
64	0,10%	0,21%	0,25%	0,99%	1,34%	2,67%	3,21%	12,10%
65	0,11%	0,23%	0,27%	1,07%	1,45%	2,89%	3,47%	13,04%
66	0,12%	0,24%	0,29%	1,16%	1,57%	3,13%	3,76%	14,05%
67	0,13%	0,27%	0,32%	1,26%	1,70%	3,40%	4,08%	15,19%
68	0,14%	0,29%	0,35%	1,38%	1,86%	3,71%	4,45%	16,47%
69	0,16%	0,32%	0,38%	1,50%	2,03%	4,05%	4,85%	17,89%
70	0,17%	0,35%	0,42%	1,64%	2,22%	4,42%	5,30%	19,40%
71	0,19%	0,38%	0,46%	1,80%	2,42%	4,81%	5,77%	20,99%
72	0,21%	0,41%	0,50%	1,96%	2,64%	5,25%	6,29%	22,71%
73	0,23%	0,45%	0,54%	2,15%	2,89%	5,72%	6,85%	24,57%
74	0,25%	0,49%	0,60%	2,35%	3,15%	6,25%	7,47%	26,55%
75	0,27%	0,54%	0,65%	2,56%	3,44%	6,80%	8,14%	28,64%
76	0,29%	0,59%	0,71%	2,80%	3,75%	7,40%	8,84%	30,83%
77	0,32%	0,64%	0,77%	3,05%	4,08%	8,05%	9,62%	33,16%
78	0,35%	0,70%	0,85%	3,33%	4,45%	8,77%	10,47%	35,65%
79	0,38%	0,77%	0,93%	3,65%	4,86%	9,55%	11,39%	38,30%
80	0,41%	0,83%	1,00%	3,93%	5,23%	10,26%	12,23%	40,63%
81	0,45%	0,90%	1,09%	4,29%	5,70%	11,14%	13,27%	43,44%
82	0,49%	0,99%	1,19%	4,68%	6,20%	12,10%	14,40%	46,38%
83	0,54%	1,08%	1,30%	5,11%	6,75%	13,14%	15,61%	49,43%
84	0,59%	1,18%	1,42%	5,58%	7,35%	14,26%	16,93%	52,58%
85	0,64%	1,28%	1,55%	6,09%	8,00%	15,47%	18,35%	55,83%
86	0,70%	1,40%	1,69%	6,66%	8,71%	16,79%	19,87%	59,15%
87	0,76%	1,53%	1,85%	7,27%	9,48%	18,21%	21,52%	62,53%
88	0,83%	1,68%	2,02%	7,95%	10,32%	19,74%	23,29%	65,94%
89	0,91%	1,83%	2,21%	8,70%	11,23%	21,39%	25,19%	69,35%

90	1,00%	2,01%	2,42%	9,51%	12,23%	23,17%	27,23%	72,74%
91	1,09%	2,20%	2,64%	10,41%	13,31%	25,08%	29,42%	76,06%
92	1,20%	2,41%	2,90%	11,41%	14,49%	27,14%	31,76%	79,29%
93	1,31%	2,64%	3,17%	12,50%	15,78%	29,35%	34,26%	82,38%
94	1,44%	2,89%	3,48%	13,71%	17,17%	31,72%	36,92%	85,30%
95	1,58%	3,17%	3,82%	15,05%	18,69%	34,25%	39,75%	88,00%
96	1,74%	3,49%	4,20%	16,54%	20,35%	36,96%	42,74%	90,46%
97	1,91%	3,84%	4,62%	18,18%	22,15%	39,85%	45,91%	92,64%
98	2,10%	4,22%	5,08%	20,02%	24,12%	42,92%	49,25%	94,52%
99	2,32%	4,65%	5,60%	22,07%	26,25%	46,18%	52,74%	96,09%
100	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Elaboração própria

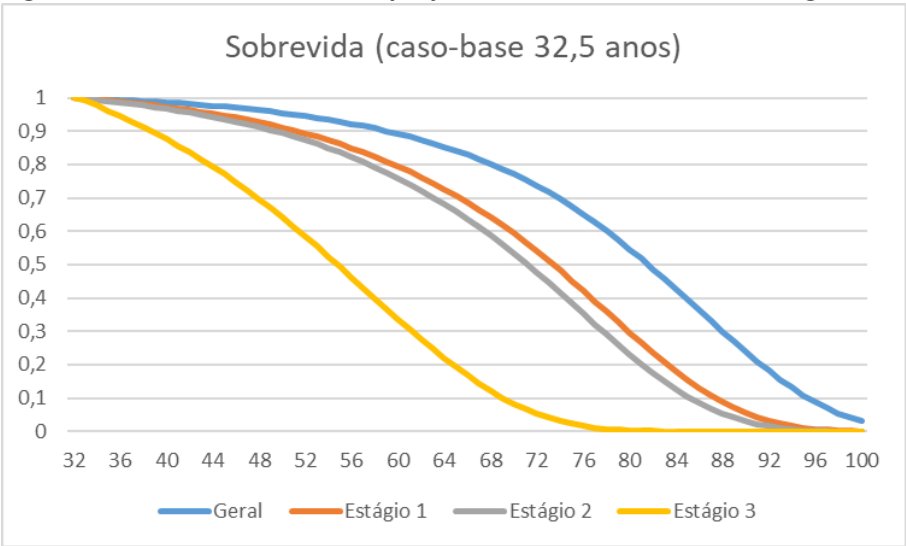
A sobrevida mediana de um indivíduo, aos 32 anos, da população geral ou com PAF-TTR de acordo com cada estágio clínico e doença estável, é apresentada na Tabela 20. As curvas de sobrevida são apresentadas na Figura 18.

Tabela 20: Sobrevida mediana em anos, de acordo com estágio da doença, para um indivíduo de 32,5 anos de idade.

	População Geral	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
Sobrevida mediana	81	73	70	54

Fonte: Elaboração própria.

Figura 18: Curvas de sobrevida projetadas, de acordo com o estágio da doença.



Fonte: Elaboração própria.

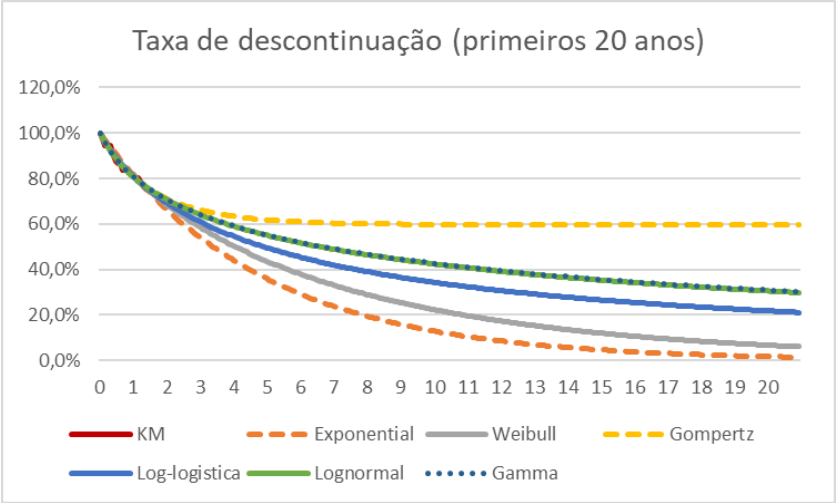
7.2.7.3. Taxa de descontinuação

A taxa de descontinuação da medicação foi estimada a partir dos dados do estudo NEURO-TTR. Dos 112 pacientes que utilizaram inotersena, em um período de 66 semanas, 25 (22,3%) interromperam a medicação. O entendimento é que há uma taxa de descontinuação maior no início do uso do medicamento, devido principalmente a eventos adversos, com uma maior tolerância ao longo do tempo. Para a estimativa da taxa de descontinuação, foi aplicada a mesma abordagem utilizada no NICE, conforme texto a seguir:

The clinical experts stated that the stopping rate in clinical practice is unknown. In the company's model, survival curves for time to discontinuation were fitted to data from the NEURO-TTR and NEURO-TTR extension studies. The committee agreed that the most reasonable extrapolation curve would allow for a persistent but decreasing rate of stopping treatment over time. Therefore, it preferred the log-logistic curve. The clinical experts agreed that they would expect only a small number of people to stop inotersen, and that the rate was likely to be higher in the first months and then decrease over time.

Assim, com base nos dados de descontinuação do NEURO-TTR, foi feita extrapolação das curvas para o horizonte de tempo do estudo e optado pelo uso da mesma extrapolação sugerida pelo NICE (log-logística). A Figura 19 apresenta as taxas de descontinuação de acordo com as diferentes extrapolações, para um horizonte de 20 anos de tratamento.

Figura 19: Curvas de extrapolação da taxa de descontinuação do Inotersena (20 anos).



Fonte: Elaboração própria.

7.2.7.4. Parâmetros de efetividade

Para avaliação da efetividade, foram utilizados dados não publicados de progressão entre os estágios da doença na população do estudo NEURO-TTR, sendo os mesmos dados utilizados para a estimativa das probabilidades transicionais no modelo utilizado na avaliação do NICE.

Foram calculadas as probabilidades para os intervalos de tempo de 0 a 35 semanas, e de 35 a 66 semanas, conforme disponibilidade de dados no estudo original. Para período de tempo superior a 66 semanas, foram utilizados os parâmetros observados no intervalo entre 35 e 66 semanas, assim como no modelo utilizado pelo NICE. Na Tabela 21 e na Tabela 22 apresentamos os dados e as probabilidades de transição para pacientes em uso de Inotersena e com cuidados usuais, respectivamente. Pacientes que descontinuem o tratamento com inotersena passam a ter probabilidades de progressão idêntica ao grupo de cuidados usuais.

Tabela 21: Progressão clínica com o uso de Inotersena.

Evolução	Inotersena: 0 a 35 semanas			Inotersena: 35 a 66 semanas		
	N	% (35 sem)	% (4 sem)	N	% (31 sem)	% (4 sem)
Estágio 1 -> 1	49 -> 39	79,59%	97,43%	45 -> 40	88,89%	98,49%
Estágio 1 -> 2	49 -> 10	20,41%	2,57%	45 -> 5	11,11%	1,51%
Estágio 1 -> 3	49 -> 0	0%	0%	45 -> 0	0%	0%

Estágio 2 -> 1	39 -> 9	23,08%	2,95%	31 -> 8	25,81%	3,78%
Estágio 2 -> 2	39 -> 27	69,23%	96,14%	31 -> 22	70,97%	95,80%
Estágio 2 -> 3	39 -> 3	7,69%	0,91%	31 -> 1	3,23%	0,42%

Fonte: NICE 2018(83)

Tabela 22: Progressão clínica com cuidados usuais.

Evolução	Cuidados usuais: 0 a 35 semanas			Cuidados usuais: 35 a 66 semanas		
	N	% (35 sem)	% (4 sem)	N	% (31 sem)	% (4 sem)
Estágio 1 -> 1	31 -> 18	58,06%	94,18%	17 -> 13	76,47%	96,60%
Estágio 1 -> 2	31 -> 12	38,71%	5,44%	17 -> 4	23,53%	3,40%
Estágio 1 -> 3	31 -> 1	3,23%	0,37%	17 -> 0	0,00%	0,00%
Estágio 2 -> 1	19 -> 3	15,79%	1,94%	27 -> 5	18,52%	2,61%
Estágio 2 -> 2	19 -> 11	57,89%	94,63%	27 -> 16	59,26%	94,20%
Estágio 2 -> 3	19 -> 5	26,32%	3,43%	27 -> 6	22,22%	3,19%

Fonte: NICE 2018(84)

7.2.7.5. Parâmetros de utilidade

Utilizamos uma abordagem abrangente para contabilizar a utilidade dos tratamentos. A utilidade é resultante de quatro parâmetros distintos:

- Utilidade decorrente do estágio da doença
- Utilidade decorrente da melhora sintomática dentro de um mesmo estágio
- Desutilidade decorrente do impacto na qualidade de vida do cuidador
- Desutilidade devido a eventos adversos (somente para inotersena)

7.2.7.5.1. *Utilidade decorrente do estágio da doença:*

Foi realizada busca estruturada por utilidade para PAF-TTR. Para parâmetros de utilidade foram utilizados os apresentados por Stewart et al 2017(5), consistindo de análise retrospectiva do THAOS, com dados até janeiro de 2016, selecionando apenas pacientes brasileiros. O instrumento de qualidade de vida aplicado foi o EQ-5D-3L, estando disponíveis dados para 93 pacientes, com valores de utilidade diferenciados para pacientes com e sem mutação Val30Met (Tabela 23). Digno de nota, a recomendação preferencial das diretrizes brasileiras para o uso de utilidade em avaliações econômicas consiste na medida utilizando o EQ-5D-3L como instrumento, em população nacional, com os diferentes espectros da doença em questão. (85)

Tabela 23: Valores de utilidade conforme estágio e mutação.

Estágio	Val30Met		Outras mutações	
	n	Utilidade (DP)	n	Utilidade (DP)
1	55	0,7 (0,19)	NI	0,68 (0,21)
2	15	0,44 (0,18)	NI	0,4 (0,16)
3	8	0,10 (0,2)	NI	0,05 (0,11)

DP: desvio padrão; NI: Não informado.

Fonte: Stewart 2017(5)

O estudo não apresenta os valores de utilidade agregados e não informa claramente o número de pacientes em cada estágio, contudo coloca como sem diferença estatística os valores de utilidade entre os diferentes grupos com mutação. Consideramos que dos 93 pacientes, 78 (84%) possuíam mutação Val30Met e 18%, com a mesma proporção em cada estágio, para agregar esses valores de utilidade, combinando suas médias e desvios padrão. Os valores de utilidade agregados por estágio, utilizados no modelo, estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 24: Parâmetros de utilidade para o modelo.

Estágio	n	Média	Desvio padrão	Erro Padrão
1	65	0,697	0,192	0,024
2	18	0,433	0,173	0,041
3	10	0,09	0,181	0,057

Nota: no modelo, como os ciclos são de quatro semanas, o ganho em QALY por ciclo (*state reward*) será equivalente à utilidade dividida por 13.

Fonte: Elaboração própria.

7.2.7.5.2. Utilidade decorrente da melhora sintomática dentro de um mesmo estágio:

Para esse domínio, seguimos a abordagem utilizada pelo ICER em seu relatório de avaliação de tecnologia.(80) Em modelos econômicos anteriores de PAF-TTR, escores da Norfolk QOL-DN foram mapeados com o instrumento EQ-5D, permitindo que diferenças na Norfolk QOL-DN fossem convertidas em utilidades.(86) A estimativa de utilidade pode ser dada pela equação abaixo:

$$\text{EQ-5D} = 0,913991 - 0,005682 * \text{Pontuação na Norfolk QOL-DN}$$

Ou seja, a cada mudança de 1 ponto no escore de qualidade de vida, há um impacto de 0,006 pontos na utilidade.

O racional apresentado é que, através do tratamento com inotersena, a melhora na qualidade de vida (representado pelo escore Norfolk QOL-DN) ocorre sem necessariamente haver mudança do estágio da doença. Na avaliação do ICER, estimaram o ganho de utilidade nos primeiros 12 meses em 0,048 para o estágio 1 e de 0,072 para os estágios 2 e 3, com o uso de inotersena. Uma vez descontinuado o medicamento, há perda desse benefício adicional. Da mesma forma, não há ganho incremental no estágio 3, uma vez que em nosso modelo estipulamos interrupção nesse estágio. Assim, para representar a melhora da qualidade de vida intra-estágio da doença, utilizamos a utilidade incremental com o uso de inotersena apresentada na Tabela 25.

Tabela 25: Utilidade incremental intra-estágio em função do uso de inotersena.

Estágio	Utilidade incremental
1	0,048
2	0,072
3	Não se aplica

Fonte: Institute for Clinical and Economic Review, 2018. (80)

7.2.7.5.3. Desutilidade devido a eventos adversos (somente para inotersena):

Consideramos que os eventos adversos decorrentes do uso de inotersena poderiam ter impacto negativo na qualidade de vida. De forma a representar esse impacto, replicamos os mesmos parâmetros utilizados na avaliação do NICE.(78) Para cada um dos eventos adversos, multiplicamos a desutilidade estimada pelo período de tempo que impactaria na qualidade de vida para definir a desutilidade relativa a cada evento. Após, multiplicamos essa desutilidade pela incidência relativa do evento. Então, somamos todas as desutilidades de forma a identificar o impacto médio na qualidade de vida em cada paciente por ciclo.

O impacto é de uma desutilidade de -0,0023790 AVAQ por ano, correspondendo a -0,0001830 AVAQ por ciclo. A memória de cálculo é apresentada na Tabela 13.

Tabela 26: Desutilidade decorrente de eventos adversos com inotersena.

Evento adverso	Probabilidade (por ciclo)	Duração (dias)	Desutilidade	Desutilidade do evento ^a	Desutilidade (por paciente) ^b
Glomerulonefrite	0,18%	30	-0,31	-0,025	-0,0000450

Trombocitopenia	0,12%	30	-0,108	-0,009	-0,0000108
Trombose venosa profunda	0,06%	30	-0,110	-0,009	-0,0000054
Hemorragia intracraniana	0,06%	91	-0,309	-0,077	-0,0000462
Nefrite Intersticial	0,06%	30	-0,31	-0,025	-0,0000150
Embolismo pulmonar	0,06%	30	-0,32	-0,026	-0,0000156
Acidente vascular cerebral isquêmico	0,06%	91	-0,224	-0,056	-0,0000336
Mielopatia	0,06%	91	-0,076	-0,019	-0,0000114
Disutilidade (por ciclo)					-0,0001830
Disutilidade (por ano)					-0,0023790

Fonte: National Institute for Health and Care Excellence, 2019.(78)

^aDisutilidade do evento dada por disutilidade do multiplicada por duração em anos

^bDisutilidade por paciente dada por disutilidade do evento multiplicada pela probabilidade de ocorrência

7.2.7.5.4. Desutilidade decorrente do impacto na qualidade de vida do cuidador:

Consideramos também a carga no familiar cuidador de um paciente com PAF-TTR. Utilizamos as estimativas do modelo considerado no NICE, baseado em dados fornecidos pelo *Amyloidosis Research Consortium UK*.(78) No *report*, avaliando 51 cuidadores, o comitê de avaliação do NICE concluiu que PAF-TTR é uma condição rara, grave e debilitante, que afeta as vidas dos pacientes, familiares e cuidadores, conforme reportado da seção “Carga da Doença”, no relatório de recomendação do inotersena. (78)

4.3. The condition places a significant burden on family members because they provide physical and emotional care to patients while experiencing a considerable emotional burden of their own. Carers of people with hATTR amyloidosis reported that dealing with gastrointestinal problems (especially diarrhoea), patients' mental functioning and the combination of symptoms is particularly difficult. The committee concluded that hATTR amyloidosis is a rare, serious and debilitating condition that severely affects the lives of patients, families and carers.

Em estudo com 36 cuidadores e controles pareados, do Reino Unido, Estados Unidos, Canadá, Austrália e Nova Zelândia, dos quais 33% dos pacientes eram estágio 1, 58% estágio 2 e 9% estágio 3, observou-se o seguinte: (87)

- 58% dos cuidadores não estavam empregados;

- O cuidador gastava por dia, em média, 5,8 horas em cuidados gerais, e 4,1 horas em suporte emocional;
- 56% modificaram sua rotina de trabalho para promover cuidados (pararam de trabalhar, reduziram horas, ou trocaram de empregos);
- De acordo com a escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), os cuidadores possuíam maiores escores de ansiedade (9,3 vs. 6,1; $p < 0,01$) e depressão (7,6 vs. 4,4; $p < 0,01$) do que os controles;
- Os cuidadores também relatavam mais frequentemente distúrbios do sono (33% vs. 8%; $p < 0,01$) e estresse (42% vs. 0%; $p < 0,001$);

No modelo final apresentado ao NICE e revisto pelo comitê, foi considerado perda de utilidade para um cuidador, de acordo com o estágio da doença do paciente (Tabela 27). Entendemos que, apesar de não haver estimativas para o Brasil, o impacto sobre o cuidador (geralmente membro da família) deve ser igual ou superior ao Reino Unido, uma vez que há maior impacto em questões de acessibilidade para pessoas com deficiência e maiores restrições de acesso ao sistema de saúde. Considerando os sintomas descritos por Acaster et al, pertencentes majoritariamente a cuidadores de pacientes com estágio 1 e 2, qualitativamente as estimativas podem ser consideradas conservadoras.(87)

Tabela 27: Desutilidade atribuída ao cuidador, de acordo com estágio da doença do paciente.

Estágio	Desutilidade (cuidador)
1	-0,0025
2	-0,0275
3	-0,125

Fonte: National Institute for Health and Care Excellence, 2019. (78)

7.2.7.5.5. Análise de sensibilidade:

Na análise de sensibilidade determinística, realizamos análise (i) desconsiderando disutilidade do cuidador e (ii) desconsiderando o ganho de utilidade intra-estágio com o uso de inotersena.

7.2.7.6. Parâmetros de custos - Intervenção

Entre as fontes de pesquisa encontram-se o banco de preços em saúde, busca por contratos do Departamento de Logística do Ministério da Saúde e o Painel de Preços do governo federal, buscas no SIGTAP e SIA/SUS.

A intervenção consistia na aplicação de Inotersena solução 284mg/1,5 ml, 1 seringa subcutânea, com uso domiciliar, a cada semana (consistindo em 4 seringas no ciclo). Custos de aplicação não são considerados uma vez que seu uso é domiciliar.

Associado à intervenção, há a recomendação de utilizar vitamina A na dose de 3000U diariamente. Não identificamos compras relacionadas à vitamina A isoladamente, exceto em doses elevadas, com a finalidade de tratamento de problemas dermatológicos. No banco de preços em saúde (BPS), identificamos compras de sua forma associada à vitamina D, sendo utilizada como parâmetro para custo. Utilizamos como base a solução oral de retinol (vitamina A), associado com colecalciferol (vitamina D), na concentração de 3.000 + 800UI/mL, em frasco de 10mL. A busca por preços foi realizada no dia 21 de maio de 2023 no Banco de Preços em Saúde, apresentando média ponderada de R\$ 3,10 por frasco. Assumimos a necessidade de 3 frascos por ciclo, à um custo de R\$ 9,30. Na

Tabela 28 apresentamos os parâmetros de custos relacionados à intervenção.

Tabela 28: Parâmetros para os custos das intervenções.

Item	Descrição	Parâmetro
Inotersena solução 284mg/1,5ml^a	Tratamento pelo ciclo (4 semanas), consistindo de quatro seringas (aplicação domiciliar).	R\$ 65.139,08
Retinol + Colecalciferol 3000U + 800U/mL. Três frascos de 10mL^b	Suplementação com 3000UI de vitamina A (retinol) diariamente.	R\$ 8,97
Total custos direto da intervenção (por ciclo)	Inotersena (4 seringas) + Viatamina A	R\$ 65,148.05

^aPreço proposto para incorporação, considerando importação direta acrescido o desconto do fabricante de 47%: R\$ 65.139,08 (quatro seringas)

^bBanco de preços em saúde (BPS) – média ponderada R\$ 2,9906.

Fonte: Elaboração própria.

7.2.7.7. Parâmetros de custos – Acompanhamento específico com o uso do inotersena

Com o uso de inotersena, devido à ocorrência dos eventos adversos, é sugerido monitoramento de plaquetas (através de hemograma a cada 2 semanas), função renal (através de creatinina sérica e urinária e proteinúria a cada 3 meses) e avaliação da função hepática (enzimas de função hepática anualmente). Para esta avaliação econômica, no entanto, não se considerou o custo do monitoramento específico para inotersena, uma vez que a empresa demandante estabelecerá um programa de monitoramento gratuito para todos os pacientes com PAF-TTR em tratamento com inotersena.

7.2.7.8. Parâmetros de custos – Acompanhamento geral do paciente com PAF-TTR

Para o consumo de recursos nos baseamos nas orientações do PCDT de Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Ministério da Saúde(8), e de dados de consumo de recursos de pacientes um ano antes da inclusão no estudo APOLLO. (88)

De acordo com o PCDT de Polineuropatia Amiloidótica Familiar: (8)

Após o início do tratamento recomenda-se avaliação clínica e laboratorial em até três meses. Recomendam-se consultas médicas a cada 6 meses (neurologista, cardiologista, nefrologista, nutrólogo e fisioterapeuta) e consulta anual com oftalmologista para avaliação e acompanhamento periódico anual com especial atenção à medida de pressão ocular e avaliação do vítreo. Exames laboratoriais para medir a função renal, cardíaca, hepática, íons, glicemia, eletroforese de proteínas, lipidograma, exame de urina (EAS, creatina e proteína), eletroneuromiografia, eletrocardiograma, holter, ecocardiograma, aferição da pressão arterial e marcadores bioquímicos (troponina) devem ser realizados a cada 6 meses. Deve-se assumir uma frequência maior para pacientes que apresentem progressão da doença ou qualquer outra preocupação.

Schmidt et al descreveu o consumo de recursos em pacientes com PAF-TTR, referente a um ano antes da randomização do estudo APOLLO, no qual descrevemos os seguintes parâmetros: (88)

- A média de visitas à emergência em um ano foi de 0,4 por paciente. No geral, 23,2% dos pacientes necessitaram visitas na emergência, sendo 21% dos pacientes do estágio 1 e 26% do estágio 2. Assim, estimamos em 0,37 visitas na emergência por ano, por paciente no estágio 1, e 0,45 por paciente no estágio 2.
- A média de hospitalizações em um ano foi de 0,5 por paciente. No geral, 28,1% dos pacientes foram hospitalizados, sendo 17% dos pacientes do estágio 1 e 39% do estágio 2. Assim, estimamos em 0,30 hospitalizações por ano, por paciente no estágio 1, e 0,70 por paciente no estágio 2.
- Em média, um paciente no estágio 1 da doença realizou 6,9 consultas com o clínico geral e 9,4 consultas com o especialista. Um paciente no estágio 2 realizou, em média, 8,3 consultas com o clínico geral e 8,3 consultas com o especialista. Assim, o total de consultas médicas por paciente/ano de 16,3 para o estágio 1 e de 16,6 para o estágio 2.

Os custos dos procedimentos incluídos no acompanhamento do paciente com PAF-TTR foram identificados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), do Sistema de Informações Hospitalares (SIHSUS) e do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIASUS) e estão apresentados na Tabela 29. Na Tabela 30 apresentamos o consumo de recursos anual por paciente e seu custo estimado.

Tabela 29: Valores de atendimentos, exames e hospitalizações (SUS).

Procedimento	Valor (R\$)	Fonte
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	10,00	SIGTAP
02.02.02.038-0 - Hemograma completo	4,11	SIGTAP
02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose	1,85	SIGTAP
02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio	1,85	SIGTAP
02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio	1,85	SIGTAP
02.02.05.001-7 - Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	3,70	SIGTAP
02.02.05.002-5 - Clearance de creatinina	3,51	SIGTAP
02.02.05.011-4 - Dosagem de proteínas (urina de 24hr)	2,04	SIGTAP
02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina	1,85	SIGTAP
02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia	1,85	SIGTAP
02.02.01.064-3 - Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	2,01	SIGTAP
02.02.01.065-1 - Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	2,01	SIGTAP
02.02.01.042-2 - Dosagem de fosfatase alcalina	2,01	SIGTAP
02.02.01.020-1 - Dosagem de bilirrubina total e frações	2,01	SIGTAP

02.02.01.046-5 - Dosagem de gama-glutamyl-transferase (GGT)	3,51	SIGTAP
02.02.01.029-5 - Dosagem de colesterol total	1,85	SIGTAP
02.02.01.027-9 - Dosagem de colesterol HDL	3,51	SIGTAP
02.02.01.067-8 - Dosagem de triglicerídeos	3,51	SIGTAP
02.02.01.072-4 - Eletroforese de proteínas	4,42	SIGTAP
02.02.03.120-9 - Dosagem de troponinas	9,00	SIGTAP
02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma (ECG)	5,15	SIGTAP
02.11.02.004-4 - Monitoramento pelo sistema Holter 24hr (3 canais)	30,00	SIGTAP
02.05.01.003-2 - Ecocardiografia transtorácica	67,86	SIGTAP
02.11.05.006-7 - Eletroneuromiografia	27,00	SIGTAP
03.01.06.002-9 Atendimento de urgência com observação de até 24 horas em atenção especializada	12,47	SIGTAP
Hospitalização ^a	1.524,58	SIHSUS (2022)

SIGTAP referente a novembro/2022.

^a Valor médio por AIH de hospitalização (qualquer natureza), de um total de 12.506.702 internações entre janeiro de 2022 e dezembro de 2022.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 30: Consumo anual e custo médio por paciente.

Item	Valor unitário (R\$)	Quantidade anual (Estágio 1)	Valor anual (Estágio 1) (R\$)	Quantidade anual (Estágio 2)	Valor anual (Estágio 2) (R\$)
Consulta médica	10,00	16,3	163,00	16,6	166,00
Exames gerais (hemograma, sódio, potássio e glicemia)	9,66	2	19,32	2	19,32
Função renal (ureia e creatinina) e exame de urina (EAS, proteína e creatinina)	12,95	2	25,90	2	25,90
Função hepática (TGO, TGP, bilirrubinas, GGT e fosfatase alcalina)	11,55	2	23,10	2	23,10
Lipidograma (colesterol total, HDL e triglicerídeos)	8,87	2	17,74	2	17,74
Avaliação cardíaca (ECG, Holter, Ecocardiograma e troponinas)	112,01	2	224,02	2	224,02
Eletroneuromiografia	27,00	2	54,00	2	54,00
Visitas à emergência	12,47	0,37	4,62	0,45	5,62
Hospitalizações	1.564,73	0,30	469,42	0,70	1.095,31
Total			1001,12		1.631,01

ECG: eletrocardiograma; GGT: gama-glutamyl-transferase; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica.

Fonte: Elaboração própria.

Como existem poucos dados relativos ao uso de recursos para pacientes em estágio 3, considerou-se que os custos de acompanhamento seriam 35% maiores do que os custos em estágio 2, seguindo mesma premissa feita em estudo econômico publicado pelo ICER. (80)

De forma a refletir valores praticados pelo SUS, aplicou-se o fator de correção de 2,8 vezes nos serviços hospitalares e ambulatoriais, conforme práticas recentes preconizadas nas avaliações da CONITEC. Os custos, anuais e por ciclo, do acompanhamento de cada estágio de PAF-TTR estão apresentados na Tabela 31.

Tabela 31: Custos de acompanhamento por estágio da doença (anual e por ciclo).

Estágio	Custo anual (bruto)	Custo anual (corrigido)	Custo por ciclo (28 dias) (bruto)	Custo por ciclo (28 dias) (corrigido)
Estágio 1	R\$ 1.001,12	R\$ 2.803,14	R\$ 77,01	R\$ 215,63
Estágio 2	R\$ 1.631,01	R\$ 4.566,83	R\$ 125,46	R\$ 351,29
Estágio 3	R\$ 2.201,86	R\$ 6.165,21	R\$ 169,37	R\$ 474,25

Fonte: Elaboração própria.

7.2.7.9. Parâmetros de custos – custos de eventos adversos

Computamos custos de eventos adversos apenas para o grupo de intervenção com inotersena. Foram selecionados os eventos adversos graves mais frequentes, o estudo pivotal NEURO-TTR.(9) Nesse estudo, que acompanhou o uso de Inotersena em pacientes durante 15 meses, a taxa absoluta de eventos adversos graves foi <10%. As principais preocupações identificadas foram a ocorrência de glomerulonefrite e de trombocitopenia. No entanto, ambos foram efetivamente manejados com a implementação de um monitoramento direcionado. Outros eventos adversos graves incluíam: infecção grave do trato urinário, trombose venosa profunda, embolismo pulmonar, acidente vascular embólico e mielopatia.

Os eventos adversos considerados e suas respectivas probabilidades estão descritos na Tabela 32. Apenas no caso da trombocitopenia, foi utilizada a probabilidade de ocorrência de todos os casos de trombocitopenia (graves e não graves), pois considerou-se que este é um evento adverso relevante e bastante específico ao uso de inotersena. Importante citar que, na ocorrência de trombocitopenia, por vezes é recomendado a redução de dose de inotersena; contudo, de forma conservadora, não estamos computando

esse fator, que levaria a redução de custos. Além disso, apesar de ser esperada redução em eventos adversos ao longo do tempo (uma vez que pacientes mais suscetíveis irão descontinuar o tratamento), consideramos como idêntica a probabilidade em todos os ciclos.

Tabela 32: Eventos adversos com o uso do inotersena.

Evento adverso	Incidência em 15 meses (estudo neuro-TTR)	Incidência em 4 semana (ciclo do modelo)
Glomerulonefrite	2,7%	0,166%
Nefrite intersticial	0,9%	0,055%
Trombocitopenia	13,4%	0,868%
Trombose venosa profunda	0,9%	0,055%
Embolismo pulmonar	0,9%	0,055%
Hemorragia intracraniana	0,9%	0,055%
Acidente vascular cerebral isquêmico	0,9%	0,055%
Mielopatia	0,9%	0,055%

Fonte: Elaboração própria.

Os custos dos procedimentos incluídos no acompanhamento do paciente com PAF-TTR foram identificados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIHSUS) e estão apresentados na Tabela 33.

Tabela 33: Custo dos eventos adversos (SUS).

Evento adverso	Procedimento	Custo	Fonte
Glomerulonefrite	0303150025 Tratamento de doenças glomerulares	R\$ 331,54	SIGTAP
Nefrite intersticial	0303150025 Tratamento de doenças glomerulares	R\$ 331,54	SIGTAP
Trombocitopenia	0304100013 Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	R\$ 45,93 ^a	SIGTAP
Trombose venosa profunda	0303060298 Tratamento de trombose venosa profunda	R\$ 322,48	SIGTAP
Embolismo pulmonar	0303060140 Tratamento de embolia pulmonar	R\$ 512,78	SIGTAP
Acidente vascular cerebral (isquêmico)	0303040149 Tratamento de acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico agudo)	R\$ 463,21	SIGTAP
Acidente vascular cerebral (hemorrágico)	0303040149 Tratamento de acidente vascular cerebral (isquêmico ou	R\$ 463,21	SIGTAP

	hemorrágico agudo)		
Mielopatia	0303040130 Tratamento clínico das mielites / mielopatias	R\$ 359,91	SIGTAP

SIGTAP referente a novembro/2022.

^aTratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico utilizada como *proxy* na ausência de códigos específicos.

Fonte: Elaboração própria.

Para definir qual o custo dos eventos adversos no modelo, multiplicamos sua probabilidade de ocorrência por paciente pelo custo do evento, somando assim todas as frações de custo, conforme apresentado na Tabela 34. Os custos estimados são de R\$ 2,30 por ciclo, ou de R\$ 26,88 por ano; aplicando o fator de correção de 2,8 vezes para custos ambulatoriais e hospitalares do SUS, obtemos a estimativa de R\$ 6,44 por ciclo de 28 dias.

Tabela 34: Custo dos eventos adversos por ciclo.

Evento adverso	Custo	Probabilidade	Custo por ciclo
Glomerulonefrite	R\$ 331,54	0,166%	R\$ 0,55
Nefrite intersticial	R\$ 331,54	0,055%	R\$ 0,18
Trombocitopenia	R\$ 45,93	0,868%	R\$ 0,40
Trombose venosa profunda	R\$ 322,48	0,055%	R\$ 0,18
Embolismo pulmonar	R\$ 512,78	0,055%	R\$ 0,28
Hemorragia intracraniana	R\$ 463,21	0,055%	R\$ 0,25
Acidente vascular cerebral isquêmico	R\$ 463,21	0,055%	R\$ 0,25
Mielopatia	R\$ 359,91	0,055%	R\$ 0,20
Custo total por ciclo			R\$ 2,30
Custo total por ciclo (corrigido)^a			R\$ 6,44

^aAplicado fator de correção de 2,8 vezes.

Fonte: Elaboração própria.

7.2.7.10. Parâmetros de custos – outros custos

Devido às definições dos estados transicionais de nosso modelo, onde o estágio 2 configura em deambulação com apoio, e o estágio 3 configura em ausência de deambulação, assumimos que ao atingir o estágio 3, implicará no custo com uma cadeira de rodas. Assumimos o valor médio disponível no painel de preços do Ministério da Economia (referente a 2023). Esse valor apenas é contabilizado quando há a transição do estágio 2 para o estágio 3 (*transition reward*), não se repetindo a cada ciclo. Adicionamos também o custo de uma hospitalização no último ciclo de cada paciente, para representar os custos de

fim de vida. Esse custo ocorre apenas uma vez por paciente no modelo, sendo atribuído quando ele atinge o estado absorvivo (morte). Esses custos são apresentados na Tabela 35.

Tabela 35: Outros custos do modelo, inseridos em transição de ciclos.

Item	Estágio	Custo	Fonte
Cadeira de rodas	Transição para estágio 3	R\$ 1.743,18	Painel de Preços ^a
Custos de fim de vida	Morte	R\$ 4.381,24	SIHSUS (2022) ^b

^aPainel de preços – Ministério do Planejamento. Valor médio do item, referente a compras de 2023 (dados registrados até 21 de maio de 2023).

^bValor médio por AIH de hospitalização (qualquer natureza), aplicando fator de correção de 2,8 vezes no custo total.

Fonte: Elaboração própria.

7.2.8. Análises de sensibilidade

Para o desfecho principal (R\$/AVAQ), realizamos as seguintes análises de sensibilidade univariada:

- Considerando custo do medicamento com impostos (PIS, COFINS e ICMS 18%, em vez de importação direta);
- Considerando, no horizonte temporal, censura ao atingir 85 anos de vida;
- Desconsiderando desutilidade do cuidador;
- Desconsiderando ganho de utilidade intra-estágio com inotersena;

Além disso, realizamos análise suplementar, com variação proporcional de 10% em cada variável de probabilidade ou de utilidade e de 50% em cada variável de custo (exceto para o preço do inotersena), de forma a identificar variáveis de maior influência no modelo. Para essa análise, as probabilidades de permanecer no mesmo estágio da doença foram ajustadas como probabilidades complementares das demais para permitir convergência do modelo.

7.3. Resultados

7.3.1. Resultados principais

No modelo, a sobrevida média bruta com cuidados usuais corresponde a 22,78 anos, enquanto a sobrevida com inotersena corresponde a 31,73 anos, um incremento de 8,95 anos na sobrevida bruta (sem desconto).

O resultado para nossa análise principal, correspondendo ao caso base, aplicando 5% de taxa de desconto para custos e para efetividade, é um ganho de 6,48 AVAQ com inotersena, a um custo incremental de R\$ 10 milhões, correspondendo a uma RCEI de R\$1.587.709/AVAQ. Os resultados para a análise principal, tanto em termos de anos de vidas ganhos, quanto para anos de vida ajustados para a qualidade de vida, estão apresentados na Tabela 36.

Tabela 36: Resultados de custo-utilidade e de custo efetividade para o cenário principal.

Análise	Intervenção	Custos	Efetividade	Ef. Incr.	RCEI
Custo-utilidade	Cuidados usuais	R\$ 74.855	1,29 AVAQ	6,48 AVAQ	R\$ 1.587.709,52 / AVAQ
	Com inotersena	R\$ 10.362.108	7,77 AVAQ		
Custo-efetividade	Cuidados usuais	R\$ 74.855	12,80 AVG	2,29 AVG	R\$ 4.495.028,51 / AVG
	Com inotersena	R\$ 10.362.108	15,09 AVG		

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; AVG: anos de vida ganhos; RCEI: razão de custo efetividade incremental.

Fonte: Elaboração própria.

7.3.2. Análise de sensibilidade determinística

Na Tabela 37 apresentamos a análise de sensibilidade para os cenários estabelecidos na análise de sensibilidade determinística. Como esperado, maior impacto é observado ao considerar a incidência de impostos (PIS, COFINS e 18% de ICMS), uma vez que onera o custo da intervenção em aproximadamente 29% (custo da intervenção por ciclo equivalente a R\$ 81.072,09 com inotersena e R\$ 9,30 com vitamina A). Nesse cenário a RCEI corresponde a R\$ 1.9 Milhões/AVAQ.

Nos três demais cenários simulados os resultados foram relativamente consistentes com a análise do caso base, com maior impacto sendo observado quando não se contabiliza o ganho de utilidade intra-estágio (R\$ 1.7 milhões/AVAQ). Por fim, ao considerar horizonte temporal de 85 anos em vez de 100 anos, resulta em impacto negligenciável para o modelo. Isso se deve porque após os 85 anos apenas 5% dos pacientes em uso de inotersena e menos de 1% no grupo controle permanecem vivos no modelo. Além disso, aplicando a taxa de desconto de 5%, valores futuros (monetários e de utilidade) perdem seu impacto ao serem trazidos para o valor presente. Por exemplo, considerando que o período de tempo

entre a idade do caso base (32,5) e a idade de 85 anos é de 52,5 anos, cada AVAQ de vida ganho nesse período terá o valor presente ajustado para apenas 0,00772 AVAQ $[0,0072*(1+1,05)^{52,5}=1]$, ou seja 92,2% menos relevante.

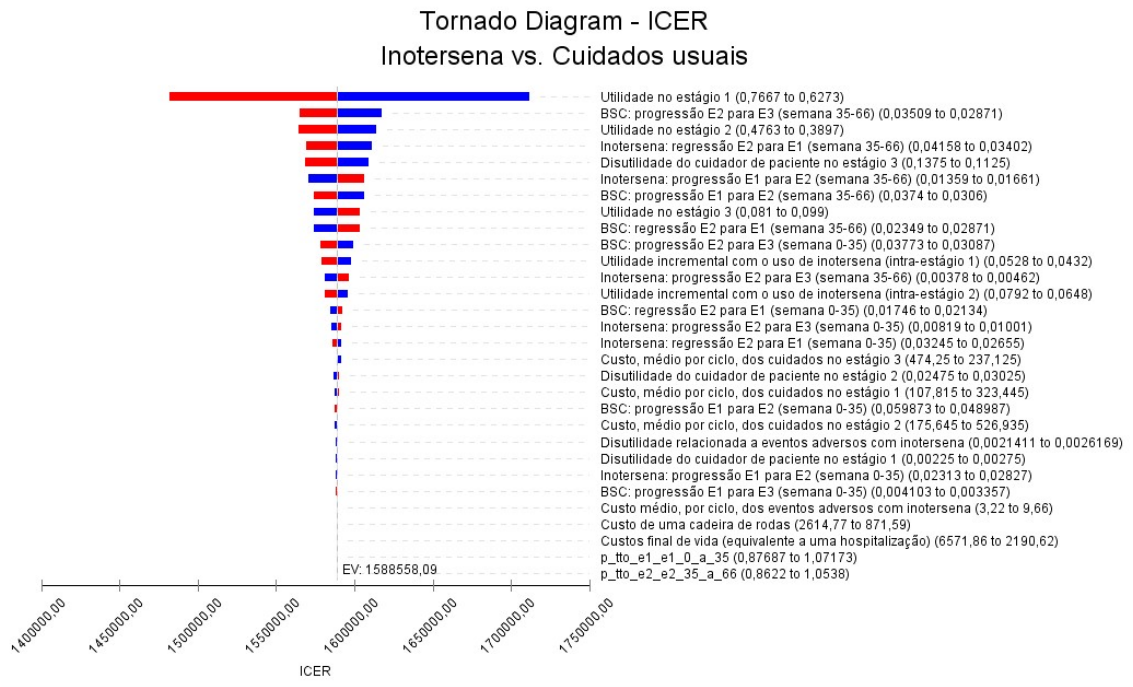
Na Figura 20 apresentamos diagrama de tornado para avaliar as variáveis de maior influência. Em geral o modelo se mostrou robusto, com as variáveis isoladamente exercendo pouca influência no resultado do caso base (variabilidade inferior a 10% da RCEI).

Tabela 37: Resultados de custo-utilidade incremental na análise de sensibilidade determinística.

Cenário	Intervenção	Custos	Efetividade	Ef. Incr.	RCEI
Custo inotersena – com impostos (ICMS 18%)	C. usuais	R\$ 74.855	1,29 AVAQ	6,48 AVAQ	R\$ 1.976.504/ AVAQ
	Inotersena	R\$ 12.881.231	7,77 AVAQ		
Horizonte temporal com censura aos 85 anos	C. usuais	R\$ 74.855	1,29 AVAQ	6,48 AVAQ	R\$ 1.587.709/ AVAQ
	Inotersena	R\$ 10.362.108	7,77 AVAQ		
Sem disutilidade do cuidador	C. usuais	R\$ 74.855	1,29 AVAQ	6,51 AVAQ	R\$ 1.580.651/ AVAQ
	Inotersena	R\$ 10.362.108	7,80 AVAQ		
Sem ganho de utilidade intraestágio	C. usuais	R\$ 74.855	1,29 AVAQ	5,79 AVAQ	R\$ 1.775.667/ AVAQ
	Inotersena	R\$ 10.362.108	7,09 AVAQ		

AVAQ: anos de vida ajustados para qualidade; AVG: anos de vida ganhos; RCEI: razão de custo efetividade incremental.
Fonte: Elaboração própria.

Figura 20: Diagrama de tornado - análise de sensibilidade.



Fonte: Elaboração própria.

7.4. Considerações sobre a análise de custo efetividade

Podemos destacar alguns pontos fortes da análise realizada. O modelo utilizado está em linha com a recomendação em bula e com os modelos utilizados para a avaliação de outras agências, como CADTH, NICE e ICER. De mais relevante, o modelo segue a mesma estrutura daquele avaliado pela CONITEC, considerado adequado conforme relatório de recomendação número 799, com ajustes em relação à população de interesse (estágio 2), além de uso atualizado de parâmetros financeiros.

As análises de sensibilidade mostraram que os resultados permanecem, em geral, semelhantes com o cenário base, e as variáveis isoladamente (e em conjunto) apresentam pouca influência no resultado final do modelo, indicando robustez. Ademais, sempre que possível, foram utilizados parâmetros nacionais (incluindo dados de utilidade) e disponíveis abertamente na literatura, aumentando a transparência e reprodutibilidade. Os únicos parâmetros-chave que não podem ser conferidos por um avaliador independente são as taxas de transição entre os estágios, dado não publicado, contudo utilizado na avaliação realizada pelo NICE.

Recentemente, a CONITEC avaliou o medicamento patisirana para a mesma indicação anteriormente submetida por inotersena, vale ressaltar, que ambos os produtos não foram recomendados pela conitec, devido a orçamento.

Vale salientar também que embora os medicamentos tenham a mesma indicação, eles possuem grande heterogeneidade na população inicial dos estudos, mutações e em seus desfechos e que na ausência de uma comparação direta, outros tipos de comparações, como por exemplo indireta, devem ser interpretadas com cautela, pois podem impactar a qualidade e a interpretabilidade dos resultados obtidos em uma comparação quantitativa indireta.

A população APOLLO era, em média, 4 anos mais velha que a população NEURO-TTR, com uma proporção 29% maior de homens e proporção da mutação Val50met superior em 29% ao avaliado no estudo NEURO-TTR.

Além disso, os desfechos avaliados possuem siglas semelhantes, como as escalas de comprometimento da neuropatia modificado +7 (mnis+7), porém elas dispõem de versões e avaliações diferentes como é o caso da mNIS+7ionis para inotersena e mNIS+7alnylam para patisirana. (Figura 2)

Uma lista de verificação de boas práticas de pesquisa publicada pela ISPOR sobre comparações indiretas de tratamento afirmam que diferenças nas características iniciais podem ameaçar a validade das comparações indiretas se essas características forem modificadoras do efeito do tratamento. (89) Deve-se reconhecer que a PAF-TTR é uma doença multifacetada que requer ajuste simultâneo para múltiplas características do paciente, particularmente quando há potenciais modificadores de efeito e que a prevalência, patogênese e prognóstico da PAF-TTR dependem da mutação específica no gene TTR o que pode ser considerado também como um modificador de efeito.

Um estudo recente de Samjoo et al., uma metanálise que teve como objetivo comparar os tratamentos para PAF-TTR, menciona como conclusão a impossibilidade de comparar os medicamentos para PAF-TTR, devido às limitações e heterogeneidade dos estudos, contudo não se pode afirmar a superioridade um frente ao outro, sem um estudo *head-to-head*. Tais estudos de comparação devem ser interpretados com cautela, pois podem levar a resultados tendenciosos de ITC.

Nesse sentido, considerando a não comparabilidade dos tratamentos para PAF-TTR, ou seja, a não existência de diferença entre os tratamentos, trazemos a seguir uma análise simples de custo-minimização dos tratamentos disponíveis na ANVISA com indicação para o estágio 2 da doença.

Tabela 38. Tratamentos para PAF-TTR em estágio 2 disponíveis na ANVISA e dados posológicos.

Peso	Patisirana ^f	Inotersena [*]	Vutrisirana ^g
	Dose (ampolas)	Dose (seringa)	Dose (seringa)
Até 33,3kg	1 ampola	1 seringa	1 seringa

Entre 33,4kg até 66,6kg	2 ampolas		
Acima de 66,7kg	3 ampolas		

£ fonte bula de patisirana
* fonte bula de inotersena.
ø fonte bula de vutrisirana

O custo anual dos tratamentos foi calculado considerando a posologia de bula dos tratamentos (Tabela 38), e os valores disponíveis na lista CMED considerando o desconto ofertado a conitec, considerando o cenário nacionalizado PMVG 18% e considerando o cenário de importação direta PMVG sem imposto.

Tabela 39. Custo unitário dos medicamentos com indicação de PAF-TTR em estágio 2

Medicamento*	PMVG 18% Custo unitário	PMVG sem imposto Custo unitário
Inotersena + oferta 47% desconto	R\$29.126,33	R\$16.284,77
Patisirana + oferta 46,5% desconto	R\$ 34.105,36	R\$ 24.300,49
Vutrisirana	R\$ 580.109,82	R\$ 413.335,38

* fonte Lista cmed – outubro de 2023, mais a oferta realizada a CONITEC

De forma conservadora, assumimos que 50% da população com PAF-TTR possui peso até 66,6 quilos e 50% da população teria peso superior a 66,7 quilos, sendo, portanto, a média entre os custos anuais com duas ampolas e três ampolas. Vale ressaltar, que essa afirmação está baseada em dados do DATASUS e que não foi identificado nenhum paciente com peso até 34 quilos e, portanto, desconsiderado nessa análise.

Importante mencionar que, pela indicação proposta de PAF-TTR se tratar de uma doença ultrarrara e pela patisirana não possuir detalhamento em bula, não incluímos a possibilidade de haja compartilhamento de dose.

Tabela 40. Comparação de custos anuais de tratamento considerando o cenário nacionalizado - PMVG 18%

Cenário Nacionalizado – PMVG 18%				
INOTERSENA – oferta conitec 47%				
População total	Dose (seringa)	Preço por dose	Custo anual	Média de preço – população adulta
Não depende de peso	1 seringa	R\$ 22.855,43	R\$ 1.188.482,28	R\$ 1.188.482,28
PATISIRANA – última oferta a conitec				
Peso	Dose (ampolas)	Preço por dose	Custo anual	Média de preço – população adulta

Até 33,3kg	1 ampola*	R\$ 34,105.36	R\$ 591,159.51	<u>R\$ 1,477,898.78[£]</u>
Entre 33,4kg até 66,6kg	2 ampolas	R\$ 68,210.71	R\$ 1,182,319.03	
Acima de 66,7kg	3 ampolas	R\$ 102,316.07	R\$ 1,773,478.54	
VUTRISIRANA – lista cmed				
População total	Dose (seringa)	Preço por dose	Custo anual	Média de preço – população adulta
Não depende de peso	1 seringa	R\$580.109.82	R\$2.320.439.28	R\$2.320.439.28

£ média de preço entre as doses para população adulta com PAF-TTR

**Não foi considerada a dosagem com 1 ampola, uma vez que por se tratar de população a adulta seria improvável que em estágio 1 ou 2 da doença um paciente possuir tal peso – Fato observado na análise do DATASUS, sendo premissa considerada nas avaliações de agências internacionais (NICE e CADTH).*

Tabela 41. Comparação de custos anuais de tratamento considerando o cenário de importação direta - PMVG sem imposto

Cenário importação direta – PMVG sem imposto				
INOTERSENA – oferta conitec 47%				
População total	Dose (seringa)	Preço por dose	Custo anual	Média de preço – população adulta
Não depende de peso	1 seringa	R\$ 16.284,77	R\$ 846.808,28	R\$ 846.808,28
PATISIRANA – última oferta a conitec				
Peso	Dose (ampolas)	Preço por dose	Custo anual	Média de preço – população adulta
Até 33,3kg	1 ampola*	R\$ 24,300.49	R\$ 421,208.43	<u>R\$ 1,053,021.08[£]</u>
Entre 33,4kg até 66,6kg	2 ampolas	R\$ 48,600.97	R\$ 842,416.86	
Acima de 66,7kg	3 ampolas	R\$ 72,901.46	R\$ 1,263,625.30	
VUTRISIRANA – lista cmed				
População total	Dose (seringa)	Preço por dose	Custo anual	Média de preço – população adulta
Não depende de peso	1 seringa	R\$413.335,38	R\$1.653.341,52	R\$1.653.341,52

£ média de preço entre as dose para população adulta com PAF-TTR

**Não foi considerada a dosagem com 1 ampola, uma vez que por se tratar de população a adulta seria impossível que em estágio 1 ou 2 da doença um paciente possuir tal peso – Fato validado pelo DATASUS e avaliações de agências internacionais NICE e CADTH.*

Contudo, desprezando a não inclusão das informações sobre a pré-medicação, bem como necessidade de centros de infusão para a administração intravenosa do medicamento patisirana e um profissional de saúde para vutrisirana e seus custos relativos, como forma de mitigar vieses nos resultados, é possível demonstrar que o custo da patisirana é aproximadamente 24,4% superior ao custo da inotersena e vutrisirana tem um custo 95% superior ao ofertado pela inotersena.

Tabela 42. Comparativo de custo anual dos tratamentos de PAF-TTR no estágio 2.

<i>Medicamento</i>	<i>Custo médio Nacionalizado</i>	<i>Custo médio Importação Direta</i>
INOTERSENA*	R\$ 1.188.482,28	R\$ 846.808,28

PATISIRANA	R\$ 1,477,898.78 [£]	R\$ 1,053,021.08 [£]
VUTRISIRANA	R\$2.320.439,28	R\$1.653.341,52

£ média de preço entre as dose para população adulta com PAF-TTR
**Não foi considerada a dosagem com 1 ampola, uma vez que por se tratar de população a adulta seria impossível que em estágio 1 ou 2 da doença um paciente possuir tal peso – Fato validado pelo DATASUS e avaliações de agências internacionais NICE e CADTH.*

8. AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO



8.1. Contexto e questão de pesquisa

A avaliação do impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos. Esse tipo de estudo é relevante para o planejamento orçamentário quando da incorporação de uma nova tecnologia no sistema de saúde. Para tanto, integra os seguintes elementos:

- O gasto atual com uma dada condição de saúde;
- A fração de indivíduos elegível para a nova intervenção;
- Os custos diretos da nova intervenção;
- Potenciais economias associadas ao uso da intervenção;
- O grau de inserção (velocidade de adoção) da mesma após sua incorporação.

Para o desenvolvimento da análise do impacto orçamentário, foram utilizadas as recomendações contidas na “Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil” e do *report* da ISPOR sobre princípios de boas práticas em avaliação do impacto orçamentário. (90)

Nessa análise tentamos estimar as consequências financeiras na saúde pública, com a inclusão de Inotersena como opção terapêutica para pacientes com PAF-TTR. Assim, nos propomos a responder à seguinte pergunta: "Qual é o impacto orçamentário no SUS com a incorporação de Inotersena para o tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio 2?"

8.2. Metodologia

8.2.1. Precedentes da análise do impacto orçamentário

Conforme anteriormente mencionado, realizamos submissão prévia de pedido de incorporação do inotersena, conforme avaliado no relatório de recomendação número 799, para o tratamento de pacientes com PAF-TTR estágio 2 e estágio 1 não respondedores ao tafamidis. De acordo com o relatório de recomendação e as interações realizadas na

discussão do plenário da CONITEC, o modelo foi considerado adequado, sendo válido e adequadamente estruturado para a questão de pesquisa.

Dada a avaliação prévia pela CONITEC, e a sua validação, optamos por manter a mesma estrutura do modelo anteriormente submetida, considerando apenas os pacientes no estágio 2 da doença em análise. Adicionalmente adequamos a análise ao horizonte temporal de 2024 a 2028, refletindo o momento de uma potencial incorporação da tecnologia.

8.2.2. Princípios gerais da análise do impacto orçamentário

Utilizamos a perspectiva do SUS em abrangência nacional para estimar os custos diretos da incorporação de Inotersena como primeira linha do tratamento de pacientes em estágio 2, entre os anos de 2024 e 2028.

O escopo do presente estudo de impacto orçamentário e os principais pressupostos adotados na sua realização são apresentados na Tabela 43.

Tabela 43: Definições e pressupostos para o estudo do impacto orçamentário da incorporação de inotersena.

Definição ou Pressuposto	Descrição	Comentários
Perspectiva da análise	SUS, abrangência nacional	---
Custos incluídos	Custos diretos com a intervenção	---
Horizonte temporal	5 anos	Projeções para os anos de 2024 a 2028, relatadas ano a ano.
Comparadores	Cenário atual: ausência de incorporação.	Para simplificação do modelo, consideramos não há custo com intervenções no cenário atual (ex. transplante hepático).
População-alvo	PAF-TTR estágio 2	A população está em linha com a proposta de incorporação.
Critérios de interrupção	Consideramos interrupção do tratamento com Inotersena no caso de descontinuação e progressão para o estágio 3.	Em linha com o modelo econômico.
Métodos para calcular o impacto orçamentário	Planilha eletrônica para cálculos (Microsoft Excel)	Construídas coortes hipotéticas com cadeias de Markov para estimar o

		número de pacientes ciclo a ciclo e as taxas de interrupção de inotersena.
Fontes de informações	Bases de dados e relatórios disponíveis publicamente; dados publicados na literatura científica.	Fontes de informações para cada parâmetro descritas na seção específica dos parâmetros.
Apresentação de resultados	Número de doses utilizadas de inotersena. Impacto orçamentário apresentado em valor absoluto no SUS, para cada ano e para o combinado dos 5 anos pós-incorporação.	Utilizado valor monetário corrente, sem aplicação de taxa de desconto ou de correção por inflação. Considerado apenas no impacto o custo de aquisição do medicamento, representando os custos no orçamento direto da atenção especializadas do DAF/SCTIE/MS.

Fonte: Elaboração própria.

8.2.3. Descrição do modelo

O modelo baseia-se na comparação do cenário atual (de referência), no qual Inotersena não está incorporada no SUS, com um cenário alternativo, no qual há possibilidade de uso do inotersena em pacientes em estágio 2 da doença somente. Para simplificação do modelo, estamos desconsiderando custos de acompanhamento dos pacientes, e custos adicionais nos cuidados usuais como, por exemplo, transplante hepático.

O modelo possui horizonte temporal de cinco anos, e estamos considerando, de forma conservadora, que todos os pacientes ingressam no início de cada ano. A principal métrica para estimativa de impacto orçamentário utilizada foi o número de doses necessárias para o tratamento da população a cada ano.

Uma vez que a taxa de descontinuação é relativamente alta nos primeiros anos com o uso do tratamento (22% em 15 meses de acordo com o estudo NEURO-TTR), além disso há o critério de interrupção caso o paciente progrida para o estágio 3 da doença consideramos na modelagem que os pacientes interromperiam o tratamento ao longo de cada ano, e não apenas ao final do ano. Esse critério está em linha com o que antecipamos constar na atualização do PCDT de PAF-TTR, no caso de incorporação do medicamento em questão. Estimamos assim, o número de pacientes em tratamento a cada ciclo de quatro semanas, e a quantidade de doses de Inotersena por eles utilizadas. Para tais estimativas construímos em Microsoft Excel coortes hipotéticas com estados transicionados por cadeias de Markov, uma para pacientes entrantes a cada ano (2024, 2025, 2026, 2027 e 2028), com censura ao

final de 2028 para refletir os cinco primeiros anos de incorporação. As probabilidades de descontinuação e de transição entre os ciclos são as mesmas utilizadas na análise de custo-efetividade. Digno de nota, entendemos que a análise de impacto orçamentário que estima apenas o número de pacientes médios por ano, multiplicado pelo custo anual da tecnologia (usualmente realizada em avaliações da CONITEC, e bastante válida e objetiva principalmente em modelos para doenças crônicas) não permitem captar a dinâmica populacional complexa da PAF-TTR que envolve descontinuação, interrupção por falha (progressão da doença) e maior mortalidade aliada a estágios avançados da doença.

Consideramos que a população candidata ao tratamento teria idade de 32,5 anos e igualmente distribuídos entre homens e mulheres, como dados do estudo THAOS para a população brasileira. (7)

8.2.4. Parâmetros do modelo

8.2.4.1. População

Para a estimativa da população brasileira, utilizamos as projeções do IBGE para os anos de 2024 a 2028. (82)

O PCDT de PAF-TTR reconhece que não há dados epidemiológicos adequados sobre a prevalência da doença na população Brasileira.(8) A ABPAR (Associação Brasileira de Paramiloidose) estima uma prevalência de pelo menos 1 para 100.000 habitantes. (8)

De acordo com Schmidt et al, em 2018, estimaram, globalmente, como 10.186 (5.526 a 38.468) pessoas com a doença. A estimativa de casos no Brasil foi estimada entre 623 e 5078 casos.(13) Nesse artigo, a estimativa inferior foi baseada em registro do Centro de Estudos em Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello, enquanto que a estimativa superior foi gerada a partir da estimativa que o Brasil possui 25 milhões de luso-brasileiros, com uma prevalência de 192,29 casos/milhão, enquanto que 182,8 milhões de não-luso-brasileiros possui uma prevalência de 1,48 casos/milhão. Assim, com base nesse estudo, a estimativa da prevalência varia de 0,3 a 2,44 casos por 100.000 habitantes. Para avaliação do impacto orçamentário estamos utilizando a mediana de prevalência, estimada em 1,37 casos por 100.000 habitantes, em linha com as estimativas da ABPAR.

De acordo com dados de registros brasileiros publicados no estudo THAOS, cerca de 71% dos pacientes estariam no estágio 1, 19% no estágio 2 e 10% no estágio 3.(6,7) Esses parâmetros foram utilizados para definir a população em cada estágio da doença.

Entendemos também que há uma importante taxa de subdiagnóstico na população brasileira. No relatório de incorporação do tafamidis pela CONITEC, em 2018, foi estimada uma taxa de diagnóstico de 15 a 35% da doença.(53) Em nossa análise, consideramos – de forma conservadora – o limite superior dessa estimativa (35%) como taxa de diagnóstico.

Assim, apresentamos na Tabela 44 a estimativa da população brasileira com PAF-TTR. Consideramos que toda a população possa ser atendida pelo SUS, não atribuindo parcela dessa população como assistida pela saúde suplementar.

Tabela 44: Parâmetros demográficos e de uso das tecnologias.

Parâmetro	Estimativa	2024	2025	2026	2027	2028
População (Brasil)	---	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669
Pacientes com PAF-TTR	1,37/100.000	2.982	3.001	3.018	3.035	3.051
Diagnosticados	35%	1.044	1.050	1.056	1.062	1.068
Estágio 2	19%	198	200	201	202	203

NA: não se aplica; PAF-TTR: polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina.

Fonte: Elaboração própria.

8.2.4.2. Taxa de adoção da Inotersena

Consideramos em nossa análise uma taxa de adoção do inotersena correspondente a 40% dos pacientes elegíveis no primeiro ano, com incremento linear anual de 10%, até atingir 80% no quinto ano.

Para esta estimativa, nos baseamos nos dados disponíveis para a adoção do tafamidis no SUS para o estágio I, através do DATASUS. Utilizamos, para projeção:

- População estimada com diagnóstico de PAF-TTR em estágio 1 no Brasil, considerando a população média mensal conforme IBGE, utilizando as mesmas premissas populacionais utilizadas na estimativa da população elegível ao inotersena (prevalência de PAF-TTR de 1,37:100.000, 71% de pacientes em estágio 1 conforme estimativa do estudo THAOS e 35% de taxa de diagnóstico de

PAF-TTR, conforme estimado no relatório de recomendação do tafamidis para a mesma condição);

- Dados de disponibilização do tafamidis desde sua disponibilização no SUS até maio de 2022, conforme DATASUS.

Na Tabela 45 apresentamos a taxa de adoção mensal estimada para o tafamidis no SUS. Foi utilizado o número total de pacientes que iniciaram o uso do tafamidis, não sendo excluídos os pacientes que descontinuaram o tratamento.

Tabela 45. Projeção populacional utilizada no Impacto orçamentário da inotersena em consonância com os dados de mundo real de tafamidis – DATASUS.

Mês	Parâmetros populacionais				Pacientes que iniciaram tafamidis		
	População Brasil ¹	PAF-TTR (1,37:100.000)	Diagnosticados (35%)	Estágio 1 (71%)	Por mês	Cumulativo	Taxa de adoção
out/19	210,529,889	2,884	1,009	717	21	21	2.930%
nov/19	210,663,562	2,886	1,010	717	63	84	11.712%
dez/19	210,796,998	2,888	1,011	718	32	116	16.164%
jan/20	210,930,193	2,890	1,011	718	24	140	19.496%
fev/20	211,063,145	2,892	1,012	719	14	154	21.432%
mar/20	211,195,851	2,893	1,013	719	22	176	24.478%
abr/20	211,328,308	2,895	1,013	719	5	181	25.158%
mai/20	211,460,513	2,897	1,014	720	5	186	25.837%
jun/20	211,592,463	2,899	1,015	720	5	191	26.515%
jul/20	211,724,156	2,901	1,015	721	19	210	29.134%
ago/20	211,855,588	2,902	1,016	721	2	212	29.393%
set/20	211,986,757	2,904	1,016	722	11	223	30.899%
out/20	212,117,661	2,906	1,017	722	12	235	32.542%
nov/20	212,248,295	2,908	1,018	723	12	247	34.183%
dez/20	212,378,658	2,910	1,018	723	7	254	35.130%
jan/21	212,508,746	2,911	1,019	723	7	261	36.076%
fev/21	212,638,558	2,913	1,020	724	10	271	37.435%
mar/21	212,768,089	2,915	1,020	724	20	291	40.173%
abr/21	212,897,337	2,917	1,021	725	7	298	41.115%
mai/21	213,026,299	2,918	1,021	725	14	312	43.020%
jun/21	213,154,973	2,920	1,022	726	10	322	44.372%
jul/21	213,283,356	2,922	1,023	726	8	330	45.448%
ago/21	213,411,444	2,924	1,023	727	16	346	47.622%

set/21	213,539,236	2,925	1,024	727	11	357	49.107%
out/21	213,666,727	2,927	1,025	727	19	376	51.690%
nov/21	213,793,916	2,929	1,025	728	16	392	53.857%
dez/21	213,920,800	2,931	1,026	728	4	396	54.374%
jan/22	214,047,375	2,932	1,026	729	6	402	55.166%
fev/22	214,173,639	2,934	1,027	729	19	421	57.739%
mar/22	214,299,589	2,936	1,028	730	34	455	62.365%
abr/22	214,425,222	2,938	1,028	730	16	471	64.521%
mai/22	214,550,536	2,939	1,029	730	24	495	67.769%
Jun/22	214,675,527	2,941	1,029	731	16	511	69.918%
Jul/22	214,800,193	2,943	1,030	731	11	522	71.382%
Ago/22	214,924,531	2,944	1,031	732	14	536	73.254%
Set/22	215,048,538	2,946	1,031	732	10	546	74.578%
Out/22	215,172,212	2,948	1,032	733	19	565	77.129%
Nov/22	215,295,549	2,950	1,032	733	11	576	78.585%
Dez/22	215,418,546	2,951	1,033	733	21	597	81.404%

Fonte: elaboração própria.

¹Projeções das populações mensais - dia 1o de cada mês. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>

Com base nos dados anteriormente apresentados, assumimos que a incorporação do inotersena deverá seguir uma proporção semelhante ao que houve com o tafamidis. De forma consciente atribuímos 40% ao final do primeiro ano, com incremento linear de 10% anualmente, até chegar a 80% no quinto ano.

Na Tabela 46 apresentamos uma comparação entre a taxa de adoção dos pontos médios dos anos 1 a 3 para o tafamidis (correspondente ao mês 6), em relação aos parâmetros que utilizamos no nosso modelo de avaliação do impacto orçamentário.

Tabela 46. Comparação entre a taxa de adoção de tafamidis em relação aos parâmetros utilizados nos modelos de impacto orçamentário da inotersena.

	Tafamidis (observado – estágio 1)	Inotersena (projetado – Estágio II)
Ano 1	24,5%	40%
Ano 2	40,2%	50%
Ano 3	62,3%	60%
Ano 4	71%	70%
Ano 5	81%*	80%

Fonte: elaboração própria.

*Informações do ano 5 não estão finalizadas.

Frente às incertezas sobre a taxa de adoção, entendemos que nossa projeção dificilmente subestimar a taxa de uso da inotersena, uma vez que as nossas estimativas de adoção são mais conservadoras ao observado em relação ao tafamidis no estágio 1 da doença. Além disso, esperava-se uma maior adoção do tafamidis uma vez que houve um intervalo de 21 meses para a disponibilização do medicamento após a decisão de incorporação, o que gerou demanda prescritiva reprimida no sistema. Além disso, o tafamidis possuía maior tempo de mercado do que a inotersena, não possuindo competidores terapêuticos diretos. Apesar de medicamentos como a patisirana e a vutrisirana não estarem incorporados, entende-se que é possível que os mesmos adquiram participação do mercado seja por acesso direto junto a secretarias estaduais e operadoras de saúde, por meio de venda direta, ou mesmo através de ações judiciais, o que levaria a menor taxa de adoção ao inotersena em um cenário de mundo real.

8.2.4.3. Parâmetros de custos

Consideramos apenas os custos diretos da inotersena, consistindo no medicamento e Vitamina A. Utilizamos, como parâmetro, os custos para 28 dias de tratamento (Tabela 47). O custo estimado por cada dose de (inotersena) é de R\$ 16.287,01.

Tabela 47: Custos relacionados à intervenção.

Item	Descrição	Parâmetro
Inotersena solução 284mg/1,5 ml^a - 4 seringas	Tratamento pelo ciclo (4 semanas), consistindo em quatro seringas (aplicação domiciliar).	R\$ 65.139,08
Retinol + Colecalciferol 3000U + 800U/ml. Três frascos de 10ml^b	Suplementação com 3000UI de vitamina A (retinol) diariamente.	R\$ 8,97
Total custos direto da intervenção (por ciclo)	Inotersena (4 seringas) + Vitamina A	R\$ 65,148.05

^aPreço proposto para incorporação, considerando importação direta acrescido o desconto do fabricante de 47%: R\$ 65.139,08 (quatro seringas)

^bBanco de preços em saúde (BPS) – média ponderada R\$ 2,9906.

Fonte: Elaboração própria.

O resumo dos parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário é apresentado na Tabela 48.

Tabela 48: Parâmetros utilizados no modelo de impacto orçamentário.

Parâmetro	Estimativa	Fonte
População brasileira	2024: 217.684.462	IBGE(91)
	2025: 219.029.093	
	2026: 220.316.530	
	2027: 221.545.234	
	2028: 222.713.669	
Prevalência PAF-TTR	1,37 / 100.000 habitantes	Schimdt 2018(13)
Estágios da doença	Estágio 1: 71%	THAOS 2019(7)
	Estágio 2: 19%	
	Estágio 3: 10%	
Taxa de diagnóstico da doença	35%	CONITEC(53)
Taxa de adoção de Inotersena no estágio 2	Incremento linear de 40% no ano 1 a 80% no ano 5	Pressuposto do modelo. Estimativa compatível com a incorporação esperada do tafamidis
Custo da intervenção	R\$ 16.287,01 por dose	Contabilizados custos diretos com Inotersena e vitamina A.

Fonte: Elaboração própria.

8.3. Resultados

A incorporação do inotersena para o tratamento de PAF-TTR estágio 2 leva a um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 57,5 milhões no primeiro ano, correspondendo ao uso de 3.526 doses de inotersena; ao longo de cinco anos, a estimativa é de R\$ 328 milhões, com o uso de 20.147 doses de Inotersena (Tabela 49).

Tabela 49: Impacto orçamentário da incorporação do inotersena para PAF-TTR estágio 2.

População	2024	2025	2026	2027	2028
Elegíveis ao Inotersena	198	200	201	202	203
Taxa de adoção	40%	50%	60%	70%	80%
Total de pacientes em uso ou que já utilizaram inotersena	79	100	120	141	162
Entrantes por ano - Inotersena	79	20	21	21	21
Descontinuações – Inotersena	20	17	16	17	17
Pacientes em uso Inotersena (início do ano)	79	78	82	87	91
Pacientes em uso Inotersena (final do ano)	59	63	67	71	75
Pacientes em uso Inotersena (média estimada)	68	71	77	83	89
Doses de Inotersena utilizadas	3,526	3,696	3,992	4,308	4,624
Impacto orçamentário	R\$57,431,283	R\$60,195,879	R\$65,016,404	R\$70,167,619	R\$75,312,404
Total em cinco anos (2024-2028)	R\$328,123,589				

Fonte: Elaboração própria.

8.4. Considerações sobre a análise impacto orçamentário

Em relação ao modelo de impacto orçamentário, entendemos que os parâmetros estão em linha e harmonizados com avaliações prévias da CONITEC para incorporação de outros medicamentos para doenças raras, incluindo PAF-TTR. Importante salientar que a disponibilização de dados relacionados à incorporação do tafamidis no SUS permite estimativa mais acurada da taxa de adoção do inotersena.

Na análise, como descrito na metodologia, optou-se por utilizar abordagem conservadora, refletindo em aspectos como:

- Consideramos que todos os pacientes que iniciam o tratamento o fazem no início de cada ano;
- Utilização do limite superior da estimativa de taxa de diagnóstico reportada no relatório de incorporação do tafamidis pela CONITEC.

Além disso, sempre que disponíveis, foram usados dados específicos da população brasileira. Digno de nota, não contabilizamos nessa análise potenciais impactos econômicos com acesso à terapia por via judicial e de pacientes já em uso do inotersena por meio de estudos de pesquisa.

Atualmente há 15 pacientes recebendo inotersena no Brasil, sem custos para o sistema, por estarem inseridos na extensão do estudo NEURO-TTR. Adicionalmente, é importante destacar que atualmente há contrato vigente entre a PTC e o Ministério da Saúde, com a aquisição de 1.272 seringas preenchidas de inotersena por um valor de R\$ 40.836,61 a unidade, acrescida de doação de 44 seringas, perfazendo um valor total de aproximadamente R\$ 52 milhões. Esse quantitativo é suficiente para tratar, por um ano, 25 pacientes com PAF-TTR.

Um ponto de crítica do modelo é a elevada taxa de descontinuação, sendo utilizados parâmetros com base nos resultados do estudo NEURO-TTR. Com o programa de acompanhamento de pacientes disponibilizado pela PTC, a expectativa é minimizar as taxas de abandono, agindo precocemente em potenciais eventos adversos que podem levar a descontinuação do tratamento. Dados da extensão do estudo NEURO-TTR, na qual foi implantado modelo de acompanhamento e monitoramento semelhante ao atualmente disponibilizado pela PTC, mostraram taxas mais modestas de descontinuação terapêutica.

Por fim, a estimativa de impacto orçamentário atual de R\$ 328M é 4 vezes inferior à estimativa de impacto orçamentário apresentada no relatório anterior submetido para estágio 1 (falha a tafamidis) e estágio 2, permitindo que a população com maior benefício e maior necessidade, tenha acesso ao medicamento, a um custo em linha com outras incorporações para doenças raras no Brasil.

9. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. (CMED). Listas de preços de medicamentos. 2023. p. versão 23 de outubro.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Departamento de Logística em Saúde (DLOG). Coordenação-Geral de Licitações e Contratos de Insumos Estratégicos para Saúde. EXTRATO DE CONTRATO Nº 61/2023 - UASG 250005 [Internet]. 2023. Available from: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/extrato-de-contrato-n-61/2023-uasg-250005-470560612>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Departamento de Logística em Saúde (DLOG). Coordenação-Geral de Licitações e Contratos de Insumos Estratégicos para Saúd. EXTRATO DE TERMO ADITIVO Nº 1/2023 - UASG 250005. [Internet]. 2023. Available from: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/extrato-de-termo-aditivo-n-1/2023-uasg-250005-518031531>
4. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Nov 6];19(1):1–7. Available from: <https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
5. Stewart M, Mundayat R, Alvir R, et al. CLINICAL CHARACTERISTICS AND HEALTH STATE UTILITIES IN PATIENTS WITH TRANSTHYRETIN FAMILIAL AMYLOID POLYNEUROPATHY IN BRAZIL. Value Heal. 2017;20(PSY82):A223.
6. Pereira A, Fernandes R, de Paula E, Freitas A, Nunes D, Marangon A, et al. Condutas clínicas e barreiras no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR) no Brasil. J Bras Econ da Saúde. 2021;13(2):128–35.
7. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, Gervais R, Dias M, Perez C, et al. Baseline disease characteristics in brazilian patients enrolled in transthyretin amyloidosis outcome survey (THAOS). Arq Neuropsiquiatr. 2019;77(2):96–100.
8. Brasil MDS, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA TEIE. PORTARIA CONJUNTA Nº 22, DE 2 DE OUTUBRO DE 2018 [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 11]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_PAF_2018.pdf

9. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul;379(1):22–31.
10. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS - The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Jun 11];29(1):63–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23193944>
11. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2019;15:387–404. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-019-0210-4>
12. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jan;13(1):6.
13. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2017/12/07. 2018;57(5):829–37.
14. Cruz MW, Foguel D, Berensztejn AC, Pedrosa RC, Mundayat R, Ong ML. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Brazilian subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Amyloid* [Internet]. 2017 Mar 16 [cited 2023 Nov 6];24:103–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13506129.2017.1291423>
15. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013/12/26. 2013;310(24):2658–67.
16. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2016 Feb;29 Suppl 1:S14–26.
17. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen A V., et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2021 Jun 11];379(1):11–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716153>

18. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013/02/22. 2013;8:31.
19. Parman Y, Adams D, Obici L, Gala'n L, Guergueltcheva V, Suhr OB, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. [cited 2023 Nov 6]; Available from: <http://links.lww.com/CONR/A37>
20. Zhen DB, Swiecicki PL, Zeldenrust SR, Dispenzieri A, Mauermann ML, Gertz MA. Frequencies and geographic distributions of genetic mutations in transthyretin- and non-transthyretin-related familial amyloidosis. *Clin Genet [Internet]*. 2015 Oct 1 [cited 2023 Nov 6];88(4):396–400. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cge.12500>
21. Liu G, Ni W, Wang H, Li H, Zhang Y, Wang N, et al. Clinical features of familial amyloid polyneuropathy carrying transthyretin mutations in four Chinese kindreds. *J Peripher Nerv Syst [Internet]*. 2017 Mar 1 [cited 2023 Nov 6];22(1):19–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jns.12196>
22. Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. *Neuroepidemiology [Internet]*. 2018 Nov 16 [cited 2023 Nov 6];51(3–4):177–82. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000490553>
23. Pinto MV, Cavalcante M, Jr F, Vinicius M, Gonçalves M, Câmara Machado-Costa M, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition Consenso brasileiro para o diagnóstico, manejo e tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina: segunda edição. *Arq Neuropsiquiatr [Internet]*. 2023 [cited 2023 Nov 6];81(3):308–21. Available from: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
24. Dispenzieri A, Sequeira V, Penetra A, Duarte L, Al. E. Clinical and genetic profile of patients enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS): 14-year update. *Arq Neuropsiquiatr [Internet]*. 2022 [cited 2023 Nov 6];17:236. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02359-w>

25. Waddington-Cruz M, Pinto MV, Foguel D. Geographic distribution of ATTR cases from CEPARM across the Brazilian territory and their clinical aspects, demographics, ethnical and family background. *Amyloid* [Internet]. 2019 Mar 29 [cited 2023 Nov 6];26(sup1):53–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13506129.2019.1582518>
26. Vinicius Pinto M, Felipe Pinto L, Dias M, Santa Rosa R, Mundayat R, Coury Pedrosa R, et al. Late-onset hereditary ATTR V30M amyloidosis with polyneuropathy: Characterization of Brazilian subjects from the THAOS registry ☆. *J Neurol Sci* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 6];403:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.05.030>
27. SEqueira V, Cruz M, Penetra M, et al. Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: baseline anthropometric, demographic and disease characteristics of patients from a reference center. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 6];80(3):262–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9648939/pdf/1678-4227-anp-80-03-262.pdf>
28. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care*. 2017 Jun;23(7 Suppl):S107–12.
29. Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2014 Jun;261(6):1227–33.
30. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015 Nov;47(8):625–38.
31. Adams D, Beaudonnet G, Adam C, Lacroix C, Théaudin M, Cauquil C, et al. Familial amyloid polyneuropathy: When does it stop to be asymptomatic and need a treatment? *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Oct;172(10):645–52.
32. Cruz M, Foguel D, Berensztejn A, Pedrosa R, da Silva P. The phenotypical expression of an European inherited TTR amyloidosis in Brazil. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(Suppl 1):O7.
33. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong ML, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Nov 6];21(1):5. Available from:

- /pmc/articles/PMC4788142/
34. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Nov 6];27(3):785. Available from: /pmc/articles/PMC9033715/
 35. Do Amaral B, Coelho T, Sousa A, Guimarães A. Usefulness of labial salivary gland biopsy in familial amyloid polyneuropathy Portuguese type. *Amyloid* [Internet]. 2009 Dec [cited 2023 Nov 7];16(4):232–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13506120903421850>
 36. de Paula Eduardo F, de Mello Bezinelli L, de Carvalho DLC, Della-Guardia B, de Almeida MD, Marins LV, et al. Minor salivary gland biopsy for the diagnosis of familial amyloid polyneuropathy. *Neurol Sci* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Nov 7];38(2):311–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-016-2760-1>
 37. Schonhoft JD, Monteiro C, Plate L, Eisele YS, Kelly JM, Boland D, et al. Peptide Probes Detect Misfolded Transthyretin Oligomers in Plasma of Hereditary Amyloidosis Patients HHS Public Access. *Sci Transl Med*. 2017;9(407).
 38. SUHR O, DANIELSSON Å, HOLMGREN G, STEEN L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med*. 1994 May;235(5):479–85.
 39. Coutinho PM, Lázaro da Silva A, Lopes J, RESENDE P-EA, Monteiro Da Silva A, Resende LAL, et al. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. 1980.
 40. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: A multinational natural history study. *Neurology* [Internet]. 2015 Aug 8 [cited 2023 Nov 7];85(8):675. Available from: /pmc/articles/PMC4553033/
 41. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2017 Sep;17(1):181.
 42. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJB, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS + 7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci*

- [Internet]. 2014 Sep 15 [cited 2023 Nov 7];344(1–2):121–8. Available from: <http://www.jns-journal.com/article/S0022510X14004110/fulltext>
43. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, Dyck PJB, Klein CJ, Gollob JA, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS + 7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci*. 2014 Sep;344(1–2):121–8.
 44. Damy T, Conceição I, García-Pavía P, Gillmore J, Jandhyala R, Sabbat J, et al. A simple core dataset and disease severity score for hereditary transthyretin (ATTRv) amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 7];28(3):189–98. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iamy20>
 45. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2023 Nov 7];19(2):104–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jns5.12059>
 46. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, Tripp T, Packman J, Grogan DR. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2016/07/17. 2017;55(3):323–32.
 47. Brannagan TH, Auer-Grumbach M, Berk JL, Briani C, Bril V, Coelho T, et al. ATTR amyloidosis during the COVID-19 pandemic: insights from a global medical roundtable. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Nov 7];16(1):204. Available from: [/pmc/articles/PMC8100737/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34100737/)
 48. Yaras A, Gertz MA, Dasgupta NR, Obici L, Pollock M, Ackermann EJ, et al. Burden of Hereditary Transthyretin Amyloidosis on Quality of Life. *Muscle Nerve*. 2019/05/17. 2019;
 49. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, et al. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*. 2018/08/04. 2018;7(2):349–64.
 50. Ines M, Coelho T, Conceicao I, Ferreira LN, Carvalho M, Costa J. Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy Impact on Health-Related Quality of Life. *Value Heal*. 2015/11/05. 2015;18(7):A672.
 51. Guthrie SD, Reddy SR, Tieu RS, Munday JS, Tarbox MH, Broder MS, et al. Healthcare Utilization and Cost Among Patients with Hereditary Transthyretin (HATTR)

- Amyloidosis. Value Heal. 2018;21(Supplement 1).
52. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. JAMA [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2023 Nov 7];324(1):79–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32633805/>
 53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. 2018.
 54. Walker S. New Medications in the Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Hosp Pharm. 2018/07/25. 2018;53(4):236–8.
 55. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de ciência tecnologia inovação e complexo da saúde. PORTARIA SECTICS/MS Nº 58, DE 18 DE OUTUBRO DE 2023 [Internet]. 2023. Available from: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=20/10/2023&jornal=515&pagina=94>
 56. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine–Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Nov 7];109(2):372–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.1974>
 57. PTC Farmacêutica do Brasil. Tegsedi (inotersena) [BULA] [Internet]. São Paulo; 2023. p. 1–24. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=tegsedi>
 58. Ackermann EJ, Guo S, Booten S, Alvarado L, Benson M, Hughes S, et al. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. Amyloid [Internet]. 2012 Jun [cited 2023 Nov 7];19(SUPPL. 1):43–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13506129.2012.673140>
 59. Ackermann EJ, Guo S, Benson MD, Booten S, Freier S, Hughes SG, et al. Suppressing transthyretin production in mice, monkeys and humans using 2nd-Generation antisense oligonucleotides. Amyloid [Internet]. 2016 Jul 2 [cited 2023 Nov 7];23(3):148–57. Available from:

- <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13506129.2016.1191458>
60. Coelho T, Yarlas A, Waddington-Cruz M, White MK, Asia , Kessler S, et al. Inotersen preserves or improves quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 7];267:1070–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09671-9>
 61. Brannagan T, Waddington Cruz M, Wang AK, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Khella S, et al. Long-Term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: 2-year results from the NEURO-TTR open-label extension study. *Eur J Neurol*. 2019;26:92-.
 62. Brannagan T, Wang A, Coelho T, Cruz MW, Polydefkis M, Dyck P, et al. Open-label extension of NEURO-TTR study in patients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis: long-term update. *J Peripher Nerv Syst*. 2018;23(4):385-386.
 63. PTC Farmacêutica do Brasil. Tegsedi (inotersena) [BULA]. São Paulo; 2023. p. 1–24.
 64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Departamento de Logística em Saúde (DLOG). Coordenação-Geral de Licitações e Contratos de Insumos Estratégicos para Saúde. EXTRATO DE CONTRATO N° 61/2023 - UASG 250005. 2023.
 65. Coelho T, Ando Y, Benson MD, Berk JL, Waddington-Cruz M, Dyck PJ, et al. Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRansform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. *Neurol Ther*. 2021 Jun;10(1):375.
 66. Yarlas A, Sikora Kessler A, Lovley A, Guthrie S, Pollock M, White MK. IMPACT OF INOTERSEN ON GENERIC HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE FOR PATIENTS WITH HATTR AMYLOIDOSIS: RESULTS FROM A DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. *Value Heal*. 2018;21:S354-.
 67. Yarlas A, Lovley A, Brown D, Vera-Llonch M, Khella S, Karam C. The impact of inotersen on Neuropathy Impairment Score in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Nov 7];23(1):1–14. Available from: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-023-03116-7>
 68. Luigetti M, Antonini G, Di Paolantonio A, Gentile L, Grandis M, Leonardi L, et al. Real-life experience with inotersen in hereditary transthyretin amyloidosis with late-onset phenotype: Data from an early-access program in Italy. *Eur J Neurol*

- [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Nov 7];29(7):2148. Available from: [/pmc/articles/PMC9314115/](#)
69. Yarlas A, Lovley A, Brown D, Vera-Llonch M, Khella S, Karam C. The impact of inotersen on Neuropathy Impairment Score in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2023 Dec;23(1):1–14.
 70. Sikora A, O'Connor S, Pollock M, et. al. Characterizing Treatment Experience Among Patients with Transthyretin Amyloidosis. In: *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* [Internet]. 2019. p. 49. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629428565&from=export>
 71. Kessler AS, Brown D, Llonch M, Yarlas A, Mccausland K. Treatment satisfaction for gene silencing pharmacotherapies for the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol Sci* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Nov 7];429:119346. Available from: <http://www.jns-journal.com/article/S0022510X21020426/fulltext>
 72. Brannagan TH, Coelho T, Wang AK, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Berk JL, et al. Long-term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: NEURO-TTR open-label extension 3-year update. *J Neurol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Nov 7];269(12):6416. Available from: [/pmc/articles/PMC9618524/](#)
 73. Benson MD, Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Feigenbaum H. Safety and efficacy of a TTR specific antisense oligonucleotide in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid*. 2017 Oct;24(4):219–25.
 74. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid* [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2023 Nov 7];27(1):52–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13506129.2019.1685487>
 75. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. CONITEC. Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no SUS- Relatório de recomendação. 2022 [Internet]. [cited 2023 Nov 7];799:125. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
 76. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos.

- Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
77. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). DRUG REVIEW - Pharmacoeconomic Review Report - Inotersen. 2018.
 78. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Inotersen for treating hereditary transthyretin amyloidosis. 2019.
 79. Institute for Clinical and Economic Review. Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Effectiveness and Value Final Evidence Report. 2018; Available from: <https://icer-review.org/programs/midwest-cepac/>.
 80. Institute for Clinical and Economic Review. Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Effectiveness and Value Final Evidence Report. 2018;
 81. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. Orphanet J Rare Dis. 2015/09/05. 2015;10:109.
 82. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas completas de mortalidade [Internet]. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>.
 83. NICE: National Institute for Health and Social Care Excellence. Highly Specialised Technology Evaluation Inotersen for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID1242] Evaluation Report. 2018 [cited 2023 Nov 7]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst9>
 84. NICE: National Institute for Health and Social Care Excellence. Highly Specialised Technology Evaluation Inotersen for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID1242] Evaluation Report. 2018;
 85. Santos M, Monteiro AL, Biz AN, Guerra A, Cramer H, Canuto V, et al. Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy. Value Heal Reg issues [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Nov 7];31:67–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35533599/>
 86. Faria R, Walker S, Palmer S. Tafamidis for Transthyretin Familial Polyneuropathy (TTR-FAP) Evidence Review Group assessment of manufacturer submission.

- 2012;(July). Available from: https://www.york.ac.uk/media/crd/Tafamidis_ERG_Report_CRDCHE_September_4_2013.pdf
87. Acaster S, Lo SH, Nestler-Parr S. PRO61 HEREDITARY TRANSTHYRETIN AMYLOIDOSIS CAREGIVER BURDEN STUDY. Value Heal. 2019 May;22:S347.
88. Schmidt H, Lin H, Agarwal S, Merkel M, Gollob J, Berger A, et al. Impact of hereditary transthyretin-mediated (ATTRh) amyloidosis with polyneuropathy on use of health care services: an analysis of the APOLLO study. XVIth Int Symp Amyloidosis (ISA) Kumamoto (Japan); [Internet]. 2018;274(September 1979):2018. Available from: http://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2018/03/3.-Healthcare-Burden_FINAL-1.pdf
89. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. 2011;
90. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
91. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tabelas: projeções da população do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. Projeções da População. 2018 [Internet]. Internet. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.

Anexo 1. Bula de Tegsedi® (inotersena)

