



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

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

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo em Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Layout e diagramação

Clarice Macedo Falcão

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

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

O que é a polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR)?

A PAF-TTR é uma doença rara, progressiva, altamente incapacitante e hereditária, que pode acometer vários sistemas do corpo. A doença pode afetar: a) os nervos periféricos (que estão localizados fora do cérebro e da medula espinhal), sensoriais (permitem sentir calor, dor, formigamento, etc.) e motores (responsáveis pelos movimentos); b) os nervos que controlam ações involuntárias do corpo (por exemplo, respirar); c) o funcionamento do aparelho digestivo; d) o músculo do coração; e) os rins e/ou f) os olhos.

A PAF-TTR é causada pela mutação do gene que origina a transtirretina (TTR), proteína presente no fígado. A mutação causa a produção de outras proteínas defeituosas que se acumulam nos órgãos, principalmente nos nervos, no coração, no sistema digestivo, nos rins e nos olhos. A principal manifestação da doença depende dos órgãos envolvidos, mas não é incomum que os efeitos se sobreponham e seja possível observar clinicamente mais de um em pessoas portadoras da doença.

Estima-se que 1 em cada 100.000 habitantes seja diagnosticado com a PAF-TTR, embora se acredite que esta seja uma doença com menos diagnósticos do que os números reais.

Como os pacientes com PAF-TTR são tratados no SUS?

O diagnóstico da PAF-TTR é confirmado por testes genéticos e biópsia e as opções de tratamento são limitantes na prática clínica. Em geral, o paciente é avaliado e recomendado para realização de transplante de fígado, pois pode ser nesse órgão que se concentre a proteína afetada. A remoção do órgão tem como objetivo prevenir a formação de depósitos da proteína defeituosa e, conseqüentemente, diminuir o ritmo de progressão da doença.

No entanto, como não é uma medida de cura, o transplante só deve ser realizado no estágio inicial da doença, ou seja, antes que apareça lesões extensas. Todo o processo de transplante e acompanhamento do transplantado deve estar de acordo com o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Outras terapias farmacológicas possíveis se baseiam na tentativa de estabilizar a transtirretina, o que inibe a formação de proteínas defeituosas. Exemplo de fármaco é o Tafamidis, atualmente ofertado gratuitamente pelo SUS. Essa terapia,

se iniciada no estágio 1 da doença, pode retardar a necessidade do transplante de fígado.

Medicamento analisado: inotersena nonadecassódica

A avaliação da inotersena nonadecassódica (TEGSEDI®) foi requisitada pela PTC Farmacêutica do Brasil Ltda. O medicamento impede a produção da proteína transtirretina no fígado, resultando em reduções significativas nos níveis de proteína TTR defeituosa no fígado. A redução de produção de TTR defeituosa é associada aos resultados de progressão da doença.

A inotersena está disponível em solução 284mg/1,5 mL e pronta para injeção de dose única em uma seringa preenchida com dispositivo de segurança. A dose recomendada pelo fabricante é de 284mg uma vez por semana, por injeção subcutânea. A indicação do medicamento, aprovada em bula pela Anvisa, é para o tratamento, em adultos PAF-TTR de estágio 1 ou 2, com objetivo de atrasar a progressão da doença.

Um estudo comparou os resultados em pacientes que receberam o medicamento com os que receberam placebo (substância que não possui efeito terapêutico para a doença analisada), identificado com qualidade alta a moderada, e indicou que o uso de inotersena modificou o curso da neuropatia (quando a doença atinge o funcionamento dos nervos periféricos) e melhora da qualidade de vida em pacientes com PAF-TTR.

Com relação à segurança do medicamento, os dados foram semelhantes aos dos pacientes que receberam placebo. Dos pacientes que receberam inotersena, mais de 80% apresentaram redução de aproximadamente 60% dos níveis de TTR no sangue, que se mantiveram estáveis até o fim do período de tratamento. Houve relato de 5 mortes e alguns eventos adversos no grupo dos pacientes que utilizaram o medicamento, como enjojo, febre, calafrios, vômito, anemia e diminuição da contagem de plaquetas no sangue.

O impacto econômico, considerando a dose de 284 mg associada a 3000UI de vitamina A por dia, representaria um custo anual de compra desse esquema de tratamento, por paciente, de R\$ 1.915.070,69 (um milhão, novecentos e quinze mil, e setenta reais e sessenta e nove centavos).

Com relação ao impacto orçamentário, a análise considerou um cenário base e dois cenários alternativos para análise de sensibilidade. No cenário base, o uso do esquema de tratamento resultaria em impacto orçamentário de R\$ 1.345.567.841 (um bilhão, trezentos e quarenta e cinco milhões, quinhentos e sessenta e sete mil, oitocentos e quarenta e um reais) em cinco anos. No primeiro cenário alternativo, que considera a inclusão apenas de pacientes em estágio 1 da doença e que não respondem ao Tafamidis, o impacto orçamentário, em cinco anos, seria R\$ 613.056.462 (seiscentos e treze milhões, cinquenta e seis mil, quatrocentos e sessenta e

dois reais). No segundo cenário alternativo, que considera a inclusão apenas de pacientes em estágio 2 da doença, o impacto orçamentário, em cinco anos, seria de R\$ 732.511.380 (setecentos e trinta e dois milhões, quinhentos e onze mil, trezentos e oitenta reais).

Por fim, vale ressaltar que, por falta de dados epidemiológicos robustos sobre a prevalência de PAF-TTR no Brasil (e no mundo), as estimativas adotadas para o impacto orçamentário podem estar subestimadas.

Perspectiva do paciente

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a perspectiva do paciente para discussão deste tema durante o período de 15/03/2022 a 28/03/2022. No total, 2 pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

Os principais pontos abordados no relato foram: o paciente é portador de PAF-TTR há dez anos e está no estágio 1 da doença, sendo que observa histórico da doença na família já há algumas gerações. Os sintomas iniciais foram dores nas pernas, que evoluíram para dores musculares, perda de sensibilidade, diarreia, tonturas, dores nos membros superiores, perda de peso e bexiga neurogênica. No início, o paciente optou por não fazer o transplante hepático, em um primeiro momento, e iniciou o tratamento com Tafamidis por dois anos.

Quando iniciou o estudo duplo-cego com Inotersena no Brasil, o paciente se candidatou para fazer parte, em decorrência de novos sintomas que haviam se apresentado. Durante 15 meses, o paciente fez parte do estudo utilizando placebo. Nesse período, o paciente relatou que percebeu o aumento da perda de sensibilidade térmica. Após, no período de extensão do estudo, fez uso da Inotersena uma vez por semana. No início, apresentou sintomas gripais fortes, em decorrência do uso do medicamento, mas que após 7 aplicações melhoraram e, decorridos cinco anos e meio, não voltaram a aparecer. Além disso, com o uso do medicamento, o paciente relata que a perda de sensibilidade se estabilizou, assim como outros sintomas, além da permanência no estágio 1 da doença.

O paciente avalia que tem uma qualidade de vida razoavelmente boa, mas a doença tem grandes impactos em sua vida, não só pelos sintomas descritos referentes à saúde física, mas também pelos impactos emocionais, agravados pela incerteza no acesso ao tratamento e aumento dos sintomas. O paciente sofreu com crises de insônia e ansiedade. Além disso, o paciente descreve as mudanças na vida familiar, as incertezas quanto ao futuro e os impactos no orçamento familiar tanto em decorrência do tratamento como pelo afastamento das atividades laborais.

O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para Consulta Pública, considerando as informações de custo-efetividade levantadas sobre impacto orçamentário e econômico de implementação do medicamento.

O vídeo da reunião pode ser [acessado aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, no SUS, da inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos. Esse tema foi discutido durante a 110ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 6 e 7 de julho de 2022. Na ocasião, o Plenário considerou baixo o custo-efetividade, com base nas informações sobre impacto orçamentário e econômico de implementação do medicamento.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 49, durante 20 dias, no período de 21/07/2022 a 09/08/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

A Consulta Pública nº 49/2022 foi realizada entre os dias 21/07/2022 e 09/08/2022. Foram recebidas 524 contribuições: 115 de caráter técnico-científico e 437 sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

Com relação às contribuições técnico-científicas, 114 (99%) se posicionaram a favor da incorporação do medicamento. Além disso, o demandante encaminhou um novo documento, respondendo aos questionamentos da primeira reunião da Conitec e ofertando um novo preço com 23% de desconto – valor de R\$ 125.776,76 (caixa com 4 seringas), gerando um novo impacto orçamentário de R\$ 207.136.315 no primeiro ano e de R\$ 1.155.931.957 ao final de quinto ano.

Quanto às contribuições de experiência e opinião, 430 (99%) participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da inotersena para o tratamento da PAF-TTR em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina, discordando, portanto, da recomendação preliminar da Conitec. Tal como observado nas contribuições técnico-científicas, foram mencionados nas contribuições de experiência e opinião alguns aspectos, tais como: o alto custo da tecnologia em avaliação, a necessidade de oferecer alternativas terapêuticas a pacientes em estágios avançados ou para os casos em que houve

falha terapêutica de outros medicamentos, assim como a maior eficácia da inotersena em comparação com o tratamento já disponível no SUS.

Em se tratando dos aspectos negativos ou dificuldades, foi central a menção à problemática do acesso. Por fim, foram destacados como aspectos negativos do uso de outras tecnologias fatores ligados ao acesso, à ineficácia dos medicamentos e aos eventos adversos. De todo modo, foram reconhecidos a eficácia e os benefícios advindos do seu uso, como o aumento da qualidade e expectativa de vida.

Recomendação final da Conitec

Os membros do Plenário, presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 06 de outubro de 2022, deliberaram, por maioria simples recomendar a não incorporação da inotersena nonadecassódica para tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina. Para essa decisão, o Plenário considerou a restrição orçamentária do SUS, o alto custo do uso do medicamento em relação ao efeito obtido e o elevado impacto orçamentário para o SUS.

Audiência Pública

Foi realizada a Audiência Pública nº 5/2022, no dia 07 de dezembro de 2022, em formato virtual, transmitido pelo canal da Conitec no Youtube. A finalidade da audiência pública foi ouvir a sociedade sobre a proposta de incorporação da inotersena nonadecassódica e recepcionar contribuições, de modo a levantar mais subsídios, além dos já compilados no relatório técnico final da Comissão, para a tomada de decisão. Todos os participantes da audiência pública relataram o benefício do uso de inotersena e destacaram a necessidade de tratamento para os pacientes em estágio 2 da doença.

Comparação entre as demandas de patisirana e inotersena para ATTRh com polineuropatia em estágio 2

Concomitantemente à demanda da inotersena nonadecassódica, a Secretaria-Executiva da Conitec recebeu, em 15/09/2022, a demanda do medicamento patisirana, para o tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada à transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentem resposta inadequada a tafamidis. Sendo assim, foi realizada a análise comparativa da eficácia dos medicamentos.

Foi demonstrado que o patisirana é superior à inotersena para os principais desfechos: avaliação da polineuropatia pelo score mNIS+7, qualidade de vida pelo Norfolk QOL-DN, estado nutricional pelo Índice de Massa Corporal (IMC) e score PND. Ambos os medicamentos

apresentam bons resultados de segurança e necessidade de suplementação contínua de vitamina A.

Apesar das diferenças entre as metodologias de avaliação econômica realizadas pelos demandantes, a comparação dos resultados favoreceu o patisirana. Na análise de impacto orçamentário, no cenário de importação direta, a inotersena apresentou valor acumulado em cinco anos de R\$ 321.897.058 e o patisirana de R\$ 287.428.722.

Recomendação final da Conitec após audiência pública

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 14 de março de 2023, deliberaram, por unanimidade recomendar a não incorporação no SUS de inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou em pacientes não respondedores a tafamidis meglumina em estágio 1.

Para essa decisão, a Conitec considerou algumas questões, tais como: a existência de necessidades não atendidas em pacientes no estágio 1 não respondedores a tafamidis e no estágio 2; a evidência de eficácia de boa qualidade em relação à progressão da polineuropatia e qualidade de vida; e que a incorporação de duas tecnologias representaria provavelmente comodidade posológica e opção ao prescritor, mais do que a promoção de uma lógica concorrencial de preços entre elas, com diminuição de custos.

Levou-se também em conta que a proposição de compartilhamento de risco não traria benefícios ao sistema, pois não há dúvidas em relação à eficácia da tecnologia; e mesmo se a doença for considerada ultra-rara, em relação à prevalência de pessoas no estágio 2, a estimativa de custo acima de um milhão por ano de vida ajustado pela qualidade é muito elevada. Isso não favorece a flexibilização do limiar de custo-efetividade estabelecido, além do fato de que o elevado impacto orçamentário para o SUS provoca alto custo de oportunidade e compromete a sustentabilidade do sistema.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação de inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina.

A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está [disponível aqui](#).