

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Nº 779

Outubro/2022

Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina.

Brasília – DF

2022

2022 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 da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Análise crítica

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thais Conceição Borges

Análise qualitativa da consulta pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Clarice Moreira Portugal

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Joslaine de Oliveira Nunes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação

de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mudança da linha de base nos pontos primários escalas mNis+7 e Norfolk	22
Figura 2. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase III seguindo os critérios do RoB 2.0.....	26
Figura 3. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase II seguindo os critérios do ROBINS-I.....	27
Figura 4. Representação esquemática da estrutura do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade, apresentado pelo demandante.....	30
Figura 5. Consumo anual e custo médio por paciente.	33
Figura 6. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante.....	35
Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante.	36
Figura 8. Monitoramento de contagem de plaquetas e frequência de interações do programa com paciente e médico, de acordo com a classificação.....	60
Figura 9. Dimensões temáticas presentes nas contribuições de experiência ou opinião à Consulta Pública nº 49/2022.	64
Figura 10. Frequência de outros medicamentos com os quais os participantes da CP nº 49/2022 mencionaram ter tido experiência.....	68
Figura 11. Mapa temático das contribuições de experiência e opinião referentes à Consulta Pública nº 49/2022 - Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina.	70
Figura 12. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....	75
Figura 13. Fluxograma de seleção de estudos clínicos apresentado pelo demandante	80
Figura 14. Estudos incluídos para análise, pelo demandante.....	81
Figura 15. Avaliação do risco de viés do estudo clínico ATTR-ACT incluído na revisão sistemática do demandante.....	82
Figura 16. Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, apresentado pelo demandante.....	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégias de busca completas.....	18
Tabela 2. Resultado da análise de custo-utilidade e custo-efetividade para o cenário principal Anos de vida ajustados por qualidade - AVAQ (QALY - Quality-Adjusted Life-Year).....	33
Tabela 3. Parâmetros demográficos e de uso das tecnologias.....	37
Tabela 4. Custos relacionados à intervenção.	38
Tabela 5. Impacto orçamentário – população total.....	38
Tabela 6. Impacto orçamentário – Estágio 1	39
Tabela 7. Impacto orçamentário – Estágio 2	39
Tabela 8. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 49/2022, de acordo com a origem.....	47
Tabela 9. Progressão clínica com o uso da inotersena apresentado pelo demandante	50
Tabela 10. Progressão clínica com cuidados usuais apresentado pelo demandante	51
Tabela 11. Novo preço proposto para incorporação de Tegsedi® (inotersena)	52
Tabela 12. Razão de custo efetividade incremental (Cenário nacionalizado – PMVG 18% - 23% de desconto).....	52
Tabela 13. Razão de custo efetividade incremental (Cenário importação direta – PMVG sem imposto -23% de desconto)	53
Tabela 14. Custos relacionados à intervenção.....	55
Tabela 15. Estimativas populacionais consideradas no modelo de impacto orçamentário.....	55
Tabela 16. Taxas de adoção do uso de inotersena	56
Tabela 17. Impacto orçamentário - população total (Produto nacionalizado: PMVG18% -23% via importação direta: PMVG sem imposto – 23%)	56
Tabela 18. Impacto orçamentário - Não respondedores em Estágio 1.....	56
Tabela 19. Impacto orçamentário - Estágio 2.....	57

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia.	16
Quadro 2. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia.	17
Quadro 3. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.	18
Quadro 4. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.....	20
Quadro 5. Qualidade das evidências (GRADE).....	28
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	29
Quadro 7. Custos considerados na análise de custo-efetividade elaborada pelo demandante	31
Quadro 8. Parâmetros avaliados na análise de sensibilidade determinística	34
Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina.	42
Quadro 10. Material anexado no formulário de contribuições técnico-científicas, durante consulta pública nº70/2021.	61
Quadro 11. Caracterização geral dos respondentes (pessoas físicas) que participaram com contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 49/2022	63
Quadro 12. Síntese dos argumentos favoráveis à incorporação do inotersena no SUS presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP nº 49/2022.....	65
Quadro 13. Principais efeitos positivos e efeitos negativos do inotersena verificados nas contribuições de experiência e opinião recebidas durante a CP nº 49/2022.	66
Quadro 14. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos	75

1. APRESENTAÇÃO.....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. CONTEXTO.....	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	13
4.2 Tratamento recomendado	14
4.3 Avaliação da progressão da doença	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
5.1. Preço proposto para a tecnologia	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1. Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
6.2. Avaliação crítica das evidências.....	19
6.3. Evidência clínica.....	21
6.3.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	25
6.3.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia	25
6.3.3. Qualidade metodológica dos estudos.....	26
6.3.4. Qualidade da evidência	27
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	29
7.1. Avaliação econômica	29
7.1.1 Modelos e parâmetros incluídos	30
7.1.2 Custos.....	31
7.1.3 Resultados	33
7.1.4 Limitações da avaliação econômica.....	36
7.2. Análise de impacto orçamentário.....	37
7.2.1 População elegível	37
7.2.2 Custos de tratamento	38
7.2.3 Resultados	38
7.2.4 Limitações da análise de impacto orçamentário	40
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	40
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	42
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	44
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	45
13. CONSULTA PÚBLICA.....	45
13.1 Contribuições técnico-científicas.....	46
Perfil dos participantes	47
Evidências clínicas	47
Avaliação econômica	49
Impacto orçamentário	53
Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec	58
Contribuição além dos aspectos citados	59
Estudos anexados ao formulário técnico-científico	60
13.2. Contribuições de experiência e opinião	62
Síntese da análise das contribuições de experiência e opinião para o resumo executivo do relatório técnico	62
Método de análise dos dados	63
Análise	63
14. RECOMENDAÇÃO FINAL.....	72
15. REFERÊNCIAS.....	73



APÊNDICE 1	75
ANEXO 2.....	80
ANEXO 3.....	82

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 25 de fevereiro de 2022, pela PTC Farmacêutica do Brasil Ltda, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do inotersena nonadecassódica (TEGSEDI®) no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (TTR) em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizadores da proteína TTR no Sistema Único de Saúde (SUS), visando avaliar sua incorporação de uso no SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Inotersena nonadecassódica (Tegsedi®)

Indicação: Tratamento da polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR) e estágio 2 e pacientes em estágio 1 que não responderam ao tratamento de tafamidis meglumina.

Demandante: PTC Farmacêutica do Brasil LTDA

Contexto: A amiloidose por transtirretina (TTR) é um distúrbio sistêmico caracterizado pela deposição extracelular de fibrilas amiloides e compostas por TTR, que é uma proteína de transporte plasmático de tiroxina e vitamina A produzida predominantemente pelo fígado. A polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) é uma doença multissistêmica rara, progressiva, hereditária e altamente incapacitante. É um distúrbio autossômico dominante e até o momento mais de 100 mutações de TTR diferentes foram identificadas em todo o mundo, essas mutações desestabilizam a proteína TTR. PAF-TTR é uma doença multissintomática que pode apresentar neuropatia periférica (sensorial e motora), neuropatia autonômica, comprometimento gastrointestinal, cardiomiopatia, nefropatia ou deposição ocular. As manifestações clínicas da amiloidose sistêmica são determinadas principalmente pela proteína precursora e pelos órgãos envolvidos. No entanto, há considerável sobreposição clínica entre todos os tipos de amiloidose. Estimativas de prevalência em todo o mundo indicam que aproximadamente 1 para 100.000 habitantes são diagnosticadas com amiloidose familiar relacionada à transtirretina, embora se acredite que esta doença seja significativamente subdiagnosticada.

Pergunta: Inotersena é eficaz para tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio 2 e pacientes em estágio 1 que não responderam ao tratamento de tafamidis meglumina, o qual é a terapia atualmente disponível no SUS.

Evidências científicas: Foram incluídos dois estudos, um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (NEURO-TTR) por um período de 15 meses (65 semanas) e um ensaio de extensão por um período de até 266 semanas após a finalização do estudo NEURO-TTR. O estudo NEURO-TTR, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com inotersena em pacientes com PAF-TTR em estágio 1 ou 2 na presença ou ausência de cardiomiopatia. Foram alcançadas diferenças significativas entre o grupo inotersena e o grupo placebo, a diferença na alteração média dos mínimos quadrados desde a linha de base até a semana 66 entre os dois grupos foi de -19,7 pontos (IC 95% -26,4 a -13,0; $P < 0,001$) para o mNIS+7 e -11,7 pontos (IC 95%, -18,3 a -5,1; $P < 0,001$) para a pontuação Norfolk QOL-DN, favorecendo inotersena, as análises de sensibilidade mostraram um efeito de tratamento com inotersena robusto e benéfico em todas as suposições. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram reportados nos dois grupos. No estudo de extensão do estudo NEURO-TTR, foram considerados elegíveis pacientes que completaram o NEURO-TTR satisfatoriamente, consistiu em um período de um período de tratamento de até a 260 semanas. Além dos desfechos primários, os níveis reduzidos de TTR foram mantidos no grupo inotersena-inotersena até a semana 104, onde atingiu um limiar mediano de 77% em relação à linha de base do NEURO-TTR. Os eventos adversos mais comuns ($\geq 10\%$) foram os mesmos do estudo pivotal, com exceção dos casos graves, o uso resultou em eficácia continuada após 2 anos sem preocupações adicionais de segurança ou sinais de aumento da toxicidade por até 5 anos de exposição cumulativa à inotersena. O início do uso inotersena em pacientes que receberam placebo anteriormente resultou na estabilização da doença, sugerindo que a intervenção tardia na doença ainda pode provocar uma resposta medicamentosa significativa.

Avaliação econômica: Na análise de custo-efetividade apresentada foi utilizado um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov para simular múltiplos estados de saúde para calcular os principais custos e desfechos associados aos pacientes com PAF-TTR, em tratamento com inotersena. Foi calculado custo com a aplicação de inotersena em uma solução de 284mg/1,5mL, 1 seringa por via subcutânea, com uso domiciliar, a cada semana, os custos consistem em 4 seringas no ciclo. No entanto, associado à intervenção, há a recomendação da utilização de vitamina A na dose de 3000U diariamente, para o parâmetro de custo foi utilizada 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. Sobre o preço proposto para o medicamento, o custo anual de aquisição da intervenção adicionado à vitamina A por paciente seria de R\$ 1.915.070,69. Inotersena resultou em ganhos em AVAQ e AVG a partir de custos incrementais de, respectivamente, R\$ 3.722.451 e R\$ 10.399.114 por unidade de benefício incremental por paciente em um horizonte temporal *lifetime* de 100 anos.

Avaliação de impacto orçamentário: Para a análise de impacto orçamentário (AIO), foi considerando um horizonte temporal de cinco anos, com o objetivo de estimar os possíveis recursos financeiros necessários para viabilizar a incorporação de uso do inotersena como tratamento após falha ao tafamidis meglumina em pacientes com estágio 1 da doença e como primeira linha do tratamento de pacientes em estágio 2, entre os anos de 2022 e 2026. Devido à falta de dados precisos sobre prevalência da PAF-TTR no mundo e, sobretudo, no Brasil, a população elegível ao tratamento com inotersena foi determinada pelo método epidemiológico, empregando-se dados da literatura a partir da estimativa populacional. Para o cálculo do impacto orçamentário o demandante considerou os custos diretos do uso de inotersena, consistindo no valor de aquisição do medicamento TEGSEDI® (inotersena) solução 284mg/1,5ml juntamente com a vitamina A. Utilizou-se, como parâmetro, os custos para 28 dias de tratamento, o custo estimado por cada dose de (inotersena) é de R\$ 36.828,28. Considerando os pressupostos informados, foi calculado um impacto orçamentário com toda a população com indicação de uso da terapia de aproximadamente R\$ 240,9 milhões no primeiro ano e, em um horizonte temporal de 5 anos, foi calculado um total acumulado de aproximadamente R\$ 1,35 bilhão.

Experiência internacional: A agência de avaliação de tecnologias inglesa NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recomenda o uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR em estágios 1 e 2, mediante acordo comercial com o fabricante. Já a agência do Canadá, CADTH recomenda o uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR de acordo com critérios estabelecidos de início e descontinuação do tratamento. Na Escócia, o SMC (Scottish Medicines Consortium) recomenda o uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR estágios 1 e 2, mediante acordo comercial com o fabricante. Na Austrália, PBS (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) não avaliou a tecnologia demandada do uso de inotersena para o tratamento de pacientes com PAF-TTR.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (TTR) em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizador da proteína TTR disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se três tecnologias para compor o esquema terapêutico da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina. O eplotersena é um oligonucleotídeo antisense inibidor de transtirretina, que está em fase 3 de pesquisa clínica para o potencial tratamento das alimoidoses relacionadas à transtirretina, incluindo a polineuropatia amiloidótica familiar. O patisirana e o vutrisirana é uma nanopartícula lipídica carreadora de um RNA de interferência (siRNA) que tem como alvo TTR-RNA específicos e age inibindo a produção hepática de TTR mutante e não mutante.

Considerações finais: Nesta análise, a evidência disponível sobre eficácia e segurança de inotersena no tratamento de PAF-TTR é baseada em ensaio clínico de fase III, as evidências analisadas, de acordo com a ferramenta GRADE, foram identificadas de qualidade alta a moderada. Quanto aos desfechos analisados, no ECR os pacientes tratados com o inotersena modifica o curso da neuropatia e melhora a qualidade de vida em pacientes com PAF-TTR. O estudo demonstra que houve redução e estabilização em pacientes tratados com inotersena, como limitação do estudo têm-se a exclusão de pacientes com doença em estágio terminal. Na avaliação econômica, foi realizada uma ACE, empregando-se um modelo de Markov para acompanhar os pacientes PAF-TTR. De acordo com o resultado apresentado, inotersena resultou em ganhos em AVAQ e AVG a partir de custo incremental de, respectivamente, R\$ 3.722.451 e R\$ 10.399.114 por unidade de benefício incremental por paciente em um horizonte temporal *lifetime* de 100 anos. A AIO foi estimada em um cenário base e dois alternativos para análise de sensibilidade, em um horizonte temporal de 5 anos. O cenário base representou um impacto orçamentário de R\$ 240.915.518 no primeiro ano de incorporação do uso do inotersena e um acumulado de R\$ 1.345.567.841 em cinco anos. Como não existem dados epidemiológicos robustos sobre a prevalência e incidência da PAF-TTR no Brasil, ou no mundo, as estimativas adotadas podem ter subestimado o impacto orçamentário.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 16/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 15/03/2022 a 28/03/2022 e 2 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, o participante relatou que o uso do medicamento implicou na estabilização dos sintomas, inclusive da perda de sensibilidade, e a permanência no estágio 1 da doença.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 110ª reunião ordinária, realizada no dia 07 de julho de 2022, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do inotersena nonadecassódica para tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR). Os membros do plenário concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara deve ser considerada a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário da tecnologia. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 49/2022 foi realizada entre os dias 21/07/2022 a 09/08/2022. Foram recebidas 524 contribuições, sendo 115 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 437 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre as contribuições no formulário técnico-científico, 114 (99%) expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”, dentre as contribuições o demandante encaminhou um novo documento, respondendo aos questionamentos da primeira reunião e ofertando um novo preço com 23% (R\$ 125.776,76 (caixa com 4 seringas) gerando um novo impacto orçamentário, de R\$207.136.315 no primeiro ano e ao final de quinto ano de R\$ 1.155.931.957. Das 433 contribuições de experiência e opinião, 430 (99%) participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação do 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. Nos dois formulários o alto custo da tecnologia em avaliação e a necessidade de oferecer alternativas terapêuticas a pacientes em estágios avançados ou para os casos em que houve falha terapêutica de outros medicamentos foram mencionados, assim como a maior eficácia do inotersena em comparação com o tratamento já disponível. Em relação aos aspectos negativos ou dificuldades, foi central a menção à problemática do acesso. Quanto a outras tecnologias, questões ligadas ao acesso, à ineficácia dos medicamentos, bem como aos efeitos adversos, foram destacadas como aspectos negativos. De todo modo, foi reconhecida a eficácia e os benefícios advindos do seu uso, como o incremento 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, a razão de custo efetividade, e o grande impacto orçamentário ao SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 776/2022.

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A amiloidose sistêmica é um distúrbio de enovelamento de proteínas causado pela deposição extracelular de amiloide levando à disfunção orgânica, sua resistência ao catabolismo resulta em um acúmulo progressivo de amiloide tecidual. (1) A amiloidose por transtirretina (TTR) é um distúrbio sistêmico caracterizado pela deposição extracelular de fibrilas amiloides e compostas por TTR, que é uma proteína de transporte plasmático de tiroxina e vitamina A produzida predominantemente pelo fígado. A polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) é uma doença multissistêmica rara, progressiva, hereditária e altamente incapacitante. (2)

A PAF-TTR é um distúrbio autossômico dominante e até o momento mais de 100 mutações de TTR diferentes foram identificadas em todo o mundo, essas mutações desestabilizam a proteína TTR. Os fenótipos PAF-TTR diferem de acordo com o tipo de mutação TTR, região geográfica e outros fatores ainda não identificados. A presença de pacientes com PAF relacionada à TTR é confirmada em mais de 30 países. (2,3)

PAF-TTR é uma doença multissintomática que pode apresentar neuropatia periférica (sensorial e motora), neuropatia autonômica, comprometimento gastrointestinal, cardiomiopatia, nefropatia ou deposição ocular. (3) As manifestações clínicas da amiloidose sistêmica são determinadas principalmente pela proteína precursora e pelos órgãos envolvidos. No entanto, há considerável sobreposição clínica entre todos os tipos de amiloidose. (1) Estimativas de prevalência em todo o mundo indicam que aproximadamente 1 para 100.000 habitantes são diagnosticadas com amiloidose familiar relacionada à transtirretina, embora se acredite que esta doença seja significativamente subdiagnosticada. (4,5) Uma doença progressiva e fatal devido a problemas de desnutrição e caquexia, insuficiência renal, doença cardíaca e até mesmo morte súbita. Os sintomas se iniciam com idade aproximada de 30 anos e sua expectativa de vida varia de 3 a 15 anos após o seu diagnóstico. (4,6)

PAF-TTR é classificada de acordo com a incapacidade de deambulação do paciente e o grau de assistência necessário, são descritos em três estágios: (4)

- Estágio 1 – pacientes apresentam distúrbios sensitivos nas extremidades, contudo, a capacidade de deambulação encontra-se preservada, manifestam dificuldade para deambulação, porém sem a necessidade de bengala. Apresentam sintomas leves e limitados à membros inferiores.
- Estágio 2 – pacientes apresentam dificuldade de deambulação sendo necessário o auxílio de bengala ou muleta para locomoção. Apresentam sintomas moderados, deterioração neuropática adicional e requerem assistência.
- Estágio 3 – Pacientes graves que apresentam fraqueza generalizada e confiados à cadeira de rodas ou acamados.

Embora a amiloidose TTR seja considerada principalmente uma doença neurológica, o espectro clínico varia amplamente, desde envolvimento neurológico quase exclusivo até uma apresentação estritamente cardiológica em casos esporádicos, a amiloide pode infiltrar qualquer uma ou todas as estruturas cardiovasculares, incluindo o sistema de condução, o miocárdio atrial e ventricular, o tecido valvar e as artérias coronárias. Quando a expressão fenotípica da amiloidose TTR é exclusivamente ou predominantemente cardíaca, a situação é muito mais desafiadora. (3)

O exame neurológico deve indicar a presença ou ausência de uma neuropatia axonal sensório-motora dependente do comprimento que afeta a temperatura e a detecção de dor nos pés. Em última análise, um paciente deve ser submetido a um exame neurológico completo, que pode incluir testes eletromiográficos com resposta simpática da pele (SSR), testes sensoriais quantitativos, respiração profunda da frequência cardíaca e outros testes autonômicos, determinados pela apresentação de sinais físicos. A avaliação cardíaca deve incluir eletrocardiograma, ecocardiograma, dosagem de BNP/troponina e, em casos selecionados, ressonância magnética cardíaca, cintilografia com traçadores ósseos e Holter. Para confirmação da amiloidose, a demonstração de depósitos de amiloide por meio de biópsia tecidual é essencial. (3)

4.2 Tratamento recomendado

As opções de tratamento para pacientes portadores de PAF-TTR são limitantes na prática clínica, o diagnóstico de amiloidose associada à TTR é confirmado por testes genéticos e biópsia, o paciente é avaliado e recomendado para a realização de transplante de fígado, pois este é o órgão fonte da proteína amiloidogênica mutada ou não, a remoção do órgão tem como objetivo prevenir a formação de depósitos amiloides adicionais e espera-se redução do ritmo de progressão da doença (3,4). No entanto, por não se tratar de uma medida curativa, o transplante deve ser realizado no estágio inicial (estágio 1) da doença, antes do aparecimento de lesões extensas (4). Além disso, a indicação, realização e acompanhamento pós-transplante hepático devem estar conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente. (7)

A elucidação dos mecanismos que contribuem para o dobramento incorreto da TTR e a formação de fibrilas identificaram a estabilização do TTR-tetrâmero como um evento limitante, levando ao desenvolvimento de várias novas terapias farmacológicas para pacientes com PAF-TTR. Agentes estabilizadores de TTR podem ser prescritos em um estágio inicial da doença antes da realização do transplante de fígado ou, potencialmente, atrasando a necessidade do transplante.

Nos últimos anos, o tafamidis meglumina, um medicamento que diminui o depósito de amiloide, o qual é um agente modificador da doença que estabiliza cineticamente a TTR, limita a dissociação do tetrâmero TTR nativo em monômeros, uma etapa crítica na geração de fibrilas, inibindo a formação de fibrilas amiloides TTR. (3,8) Em 2017 essa tecnologia foi incorporada ao Sistema Único de Saúde tratamento (SUS) para tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia amiloidótica familiar sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático. (5)

4.3 Avaliação da progressão da doença

A quantificação eficaz da carga da doença amiloidose hereditária é um desafio, pois não há testes que capture a extensão dos sintomas. A natureza multissistêmica da doença é composta por uma variedade de distúrbios que afetam diferentes tipos de fibras nervosas e abrangem muitos aspectos da qualidade de vida mesmo com a avaliação de todos os sinais e sintomas da polineuropatia. (9) A avaliação da doença é realizada por meio de ferramentas como o *Neuropathy Impairment Score* (NIS), que avalia a força muscular, sensibilidade e reflexos do paciente, e o *Quality of Life–Diabetic Neuropathy Norfolk* (QOL-DN), que avalia a qualidade de vida. Essas escalas clínicas, apesar de serem bastante utilizadas, fornecem apenas um indicador genérico do estado geral da doença. (10, 11)

O NIS é amplamente utilizado por meio do exame clínico de membros inferiores, membros superiores e nervos cranianos, embora essa ferramenta não inclua escores de condução nervosa, que são fundamentais para avaliar a neuropatia axonal que progride durante o curso da doença. Além disso, o NIS não aborda adequadamente a perda sensorial sobre o corpo, que é uma característica da doença. (9,11) A avaliação com o NIS consiste em um dos principais desfechos para monitoramento do acometimento neuro-motor do paciente com amiloidose. A escala NIS compreende escores de fraqueza muscular, diminuição dos reflexos de estiramento muscular e anormalidades de modalidades sensoriais de perda de sensação nos dedos, a pontuação da escala pode variar entre 0 a 244 pontos, uma diminuição na pontuação NIS indica uma melhora na doença, e uma alteração de dois pontos é definida como a alteração clínica significativa mínima detectável. (12, 13)

O NIS e seus sub-escores e testes neurofisiológicos modificados+7 (mNIS+7) detectam, caracterizam e dimensionam adequadamente as anormalidades da polineuropatia e sua gravidade. (12) O mNIS+7 fornece uma medida geral dos sinais de polineuropatia e anormalidades do teste neurofisiológico na amiloidose hereditária é uma avaliação funcional validada e seus componentes são bem definidos. O mNIS+7 compreende avaliações de sinais de polineuropatia (24 itens de fraqueza, cinco de diminuição do reflexo de estiramento muscular e oito de perda de sensação e sete testes neurofisiológicos de pressão de toque e dor de calor e frequência cardíaca durante a respiração profunda). A pontuação da escala pode variar entre 0 e 346,3 pontos. (6,11, 12)

A escala Norfolk QOL-DN é um instrumento para avaliar a qualidade de vida na polineuropatia diabética e é composta por 46 itens, relacionados às fibras nervosas, duração dos sintomas, complicações relacionadas e problemas físicos que interferem em atividades rotineiras do paciente, um indicador confiável do impacto da gravidade da doença na qualidade de vida em pacientes com polineuropatia amiloide familiar por transtirretina. A pontuação da escala pode variar entre 0 e 136 pontos. (6,13)

Além das escalas de avaliação os pacientes portadores PAF-TTR devem realizar periodicamente exames como ecocardiograma, monitoramento por Holter, teste oftalmológico, medição do índice de massa corporal modificado (mBMI) e avaliação eletrofisiológica além de exames laboratoriais que incluem a medição de parâmetros cardíacos e renais. (3)

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O inortesena é um oligonucleotídeo antisense dirigido por TTR que promove a degradação do RNA mensageiro (mRNA) de TTR pela formação específica de sequência de um substrato para RNase H1 para impedir a produção ou tradução da proteína TTR. (11) A degradação do mRNA TTR impede a síntese de TTR no fígado, resultando em reduções significativas nos níveis de proteína TTR mutada e do tipo selvagem secretada pelo fígado na circulação. Essa produção reduzida do fígado foi associada como retardo na progressão da doença PAF-TTR ao reduzir a formação de depósitos fibrilares amiloides TTR. (15)

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Inotersena nonadecassódica
Nome comercial	TEGSEDI®
Apresentação	Inotersena nonadecassódica (Tegsedi®) está disponível como solução de 284mg/1,5mL, clara, incolor a levemente amarela para injeção de dose única em uma seringa preenchida com dispositivo de segurança. O produto está disponível em cartucho contendo uma ou quatro seringas preenchidas.
Posologia	A dose recomendada de Inotersena nonadecassódica (Tegsedi®) é de 284mg, administrada uma vez por semana por injeção via subcutânea.
Detentor do registro	PTC Farmacêutica do Brasil Ltda.
Fabricantes	PTC Farmacêutica do Brasil LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da polineuropatia de estágio 1 ou 2 em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR).
Indicação proposta pelo demandante	Pacientes portadores de Polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina que não são atendidos pela terapia atualmente disponível no SUS, ou seja, pacientes em estágio 1 não respondedores ao tratamento com o estabilizador da proteína TTR (Tafamidis meglumina) e pacientes em estágio 2.
Contraindicações	Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados na seção composição; contagem plaquetária < 100×10 ⁹ /L antes do tratamento; relação proteína/creatinina na urina (UPCR) ≥ 113mg/mmol (1g/g) antes do tratamento; taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 45mL/min/1,73m ² ; insuficiência hepática grave.
Precauções	Contagem de plaquetas, taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) e razão proteína-creatinina urinária (UPCR) 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. Medicamentos antitrombóticos, antiagregantes plaquetários e medicamentos que possam reduzir a contagem de plaquetas, por exemplo, ácido acetilsalicílico e outros AINEs, clopidogrel, varfarina, heparina, heparinas de baixo peso molecular, inibidores do Factor Xa, como o rivaroxabano e o apixabano, e trombina. Inibidores como o dabigatran.

	Na utilização concomitante de medicamentos nefrotóxicos e outros medicamentos que possam prejudicar a função renal, tais como sulfonamidas, antagonistas da aldosterona, anilidas, AINEs, alcaloides naturais do ópio e outros opioides.
Eventos adversos	As reações adversas mais frequentes observadas durante o tratamento com TEGSEDI® (inotersena) foram eventos associados com reações no local da injeção (50,9%). Outras reações adversas comumente relatadas com TEGSEDI® (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%).
Exigência para suplementação de vitamina A	Com base no mecanismo de ação de TEGSEDI® (inotersena), espera-se que os níveis de retinol do plasma estejam abaixo do limite inferior do normal em pacientes tratados com TEGSEDI® (inotersena). Pacientes tomando TEGSEDI® (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.

Fonte: PTC Farmacêutica do Brasil Ltda, bula de medicamento, Inotersena nonadecassódica (Tegsedí®)

*Proposta identificada no formulário de submissão e leitura do corpo de evidência completo, a qual se encontra diferente da indicação proposta descrita no dossiê do demandante.

5.1. Preço proposto para a tecnologia

O demandante propõe o preço de R\$ 36.826,22 para a solução 284mg/1,5 ml com 1 seringa preenchida, e R\$ 147.304,94 para a solução 284mg/1,5 ml com 4 seringas preenchidas. Um comparativo entre o preço proposto pelo demandante, o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) pelo Departamento de Logística em Saúde e inseridas no banco de preços em saúde (BPS) estão apresentados no quadro abaixo. O preço ofertado corresponde ao mesmo valor preconizado pela tabela CMED.

Quadro 2. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço proposto		PMVG (ICMS 18%)†	Preço praticado em compras públicas††
	Preço por uma seringa*	Preço por quatro seringa		
Inotersena 284mg/1,5 ml			R\$ 36.826,22 (1 seringa)	R\$ 36.826,12 (1 seringa)
	R\$ 36.826,22	R\$ 147.304,94	R\$ 147.304,94 (4 seringas)	

* Sem os impostos (PIS/COFINS), visto que o medicamento será adquirido por importação direta do próprio MS.

*** Assumindo um mês com 30 dias.

† Preço de uma seringa. Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, atualizada em 04/03/2022. Acessado em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

†† Média ponderada das compras federais realizadas nos últimos 18 meses (preço de uma seringa) conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 29/06/2022. Acessado em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela PTC Farmacêutica do Brasil Ltda, sobre eficácia, segurança e custo-efetividade do 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, visando avaliar sua implantação de uso no SUS.

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências cuja estruturação encontra-se no quadro 3, abaixo.

Quadro 3. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.

População	Pacientes com PAF-TTR, não atendidos pela terapia com tafamidis meglumina, incluindo pacientes em estágio 1 da doença não respondedores a terapia atualmente disponível no SUS ou pacientes em estágio 2 da doença.
Intervenção (tecnologia)	Inotersena
Comparação	Não tratar, placebo ou outra terapia disponível
Desfechos (Outcomes)	Primários: Sobrevida, progressão neurológica, qualidade de vida Secundários: Eventos adversos, capacidade funcional, parâmetros ecocardiográficos e outros desfechos de relevância clínica

Com base na pergunta PICO estruturada pelo demandante e por meio de estratégias de busca realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL e LILACS, realizadas no dia 17 de setembro de 2021, o demandante selecionou quatro estudos, reportados em 16 publicações os quais foram incluídos sem nenhum filtro 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 1. Além disso, o demandante realizou busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca inotersen OR tegsedi, para identificar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos em andamento.

Tabela 1. Estratégias de busca completas

MEDLINE (via PubMed)
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”
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”
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”
LILACS
inotersen OR inotersena OR tegsedi

Fonte: PTC Farmacêutica do Brasil Ltda

6.2. Avaliação crítica das evidências

Mediante avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante foi considerado adequado o acrônimo PICO, assim como a pergunta de pesquisa, estratégia de busca, bases de dados pesquisadas, com exceção dos critérios de elegibilidade dos estudos levantados pelo demandante.

Considerando a raridade da condição avaliada, as estratégias de busca foram feitas adequadamente de forma sensível visando contemplar estudos com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina conforme a proposta da pergunta estruturada pela PICO. Foi realizada uma busca sensível da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de inotersena em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS em pacientes com polineuropatia amiloidótica.

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou relevante a realização de nova busca por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, visto que a busca foi realizada no mês de setembro de 2021. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na estratégia PICO como demonstrado na tabela 1 e a busca foi realizada nas bases Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library, LILACS e no portal ClinicalTrials.gov no dia 07 de março de 2022. Entretanto, o demandante não deixou descrita a pergunta PICO, além do descrito no quadro acima. Ressalta-se que com base na população descrita o demandante não deixou claro quais os pacientes, além dos não respondedores a tafamidis meglumina, são os não atendidos pela terapia.

Dessa forma, a SE para realização da busca construiu-se a seguinte pergunta: Inotersena é eficaz para o tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio 2 e pacientes em estágio 1 que não responderam ao tratamento de tafamidis meglumina, o qual é a terapia atualmente disponível no SUS. A estratégia de busca utilizada pela Secretaria-Executiva (SE) da Conitec foi a mesma do demandante, o fluxograma de seleção dos estudos e os artigos excluídos da busca com motivos encontram-se no APÊNDICE 1. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão nos estudos durante a análise de evidências:

- ✓ Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análises) e ensaios clínicos (randomizados ou não randomizados);
- ✓ Para avaliação de desfechos clínicos de eficácia, segurança e qualidade de vida.

Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente as que atenderam ao acrônimo PICO e aos critérios de elegibilidade. No dossiê do demandante observa-se que dentre as 16 referências incluídas, sete eram referentes à resumos de congresso, quatro referentes à análise *post hoc*, duas referentes à estudos de pacientes com cardiomiopatia amiloide por transtirretina e uma referente a inquérito online. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados, encontram-se no quadro 4.

Quadro 4. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

Estudos incluídos pelo demandante	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Benson et al., 2018 (1)	X	
Yarlas et al., 2019 (19)		Resumo de congresso - pôster
Coelho et al., 2020 (79)		Análise <i>post hoc</i> do estudo NEURO-TTR
Brannagan et al., 2020 (86)	X	
Yarlas et al., 2022 (88)		Análise <i>post hoc</i> do estudo NEURO-TTR
Yarlas et al., 2021 (89)		Análise <i>post hoc</i> do estudo NEURO-TTR
Yarlas et al., 2021 (90)		Resumo de congresso - pôster
Yarlas et al., 2018 (91)		Resumo de congresso - pôster
Thibaud et al., 2019 (95)		Resumo de congresso - pôster
Dyck et al., 2020 (96)		Resumo de congresso - pôster
Dyck et al., 2020 (97)		Análise <i>post hoc</i> do estudo NEURO-TTR
Coelho et al., 2021 (98)		Resumo de congresso - pôster
Benson et al., 2017 (92)		Estudo realizado para avaliar pacientes exclusivamente com cardiomiopatias em uso de inotersena.
Dasgupta et al., 2020 (93)		Estudo realizado para avaliar pacientes exclusivamente com cardiomiopatias em uso de inotersena.
Luigetti et al., 2020 (87)		Resumo de congresso - pôster
Sikora et al., 2019 (94)		Inquérito online

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pela SE, percebe-se que menos estudos foram incluídos em comparação ao demandante ($n = 16$), a SE incluiu apenas dois estudos (6, 16). Esta discrepância pode ter ocorrido em função dos critérios de elegibilidade dos estudos analisados pela SE. Ressalta-se que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada para responder à pergunta de pesquisa deste relatório, sobre eficácia e segurança do inotersena no tratamento de pacientes com PAF-TTR.

6.3. Evidência clínica

Após a análise da SE da Conitec, foi incluído nesta análise de evidências um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (NEURO-TTR) por um período de 15 meses (65 semanas) (15) e um ensaio de extensão (16) por um período de até 266 semanas após a finalização do estudo NEURO-TTR.

Benson et al, 2018 (NEURO-TTR)

Estudo de ensaio clínico randomizado fase III, duplo cego, controlado por placebo (NEURO-TTR), multicêntrico realizado em dez países com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com inotersena em pacientes adultos com idade entre 18 e 82 anos. Eram elegíveis para esse estudo os pacientes que possuíam diagnóstico de polineuropatia amiloidótica familiar relacionada a transtirretina em estágio 1 ou 2, com NIS entre 10 a 130 pontos, uma mutação TTR determinada por genotipagem e depósitos de amiloide determinados por biópsia. A presença ou ausência de cardiomiopatia não era critério de elegibilidade para participação do estudo, os dados foram apresentados conforme melhora clínica dos estágios da doença.

Os participantes da pesquisa receberam 300 mg por semana de inotersena (equivalente a 284 mg de ácido livre) ou placebo ao longo de 65 semanas, entretanto, apenas na primeira semana do estudo os pacientes receberam três injeções (900 mg de inotersena) por via subcutânea em dias alternados para atingir níveis mais próximos do estado de equilíbrio do fármaco.

Os pacientes selecionados foram randomizados (2:1) para receber inotersena ou placebo. A randomização foi estratificada de acordo com os seguintes fatores: mutação da TTR (Val30Met) *versus* não mutação, estágio da doença (1 ou 2) e tratamento anteriores com uso de tafamidis meglumina ou diflunisal *versus* nenhum tratamento anterior. Pacientes de ambos os grupos receberam suplementação de vitamina A durante todo o estudo.

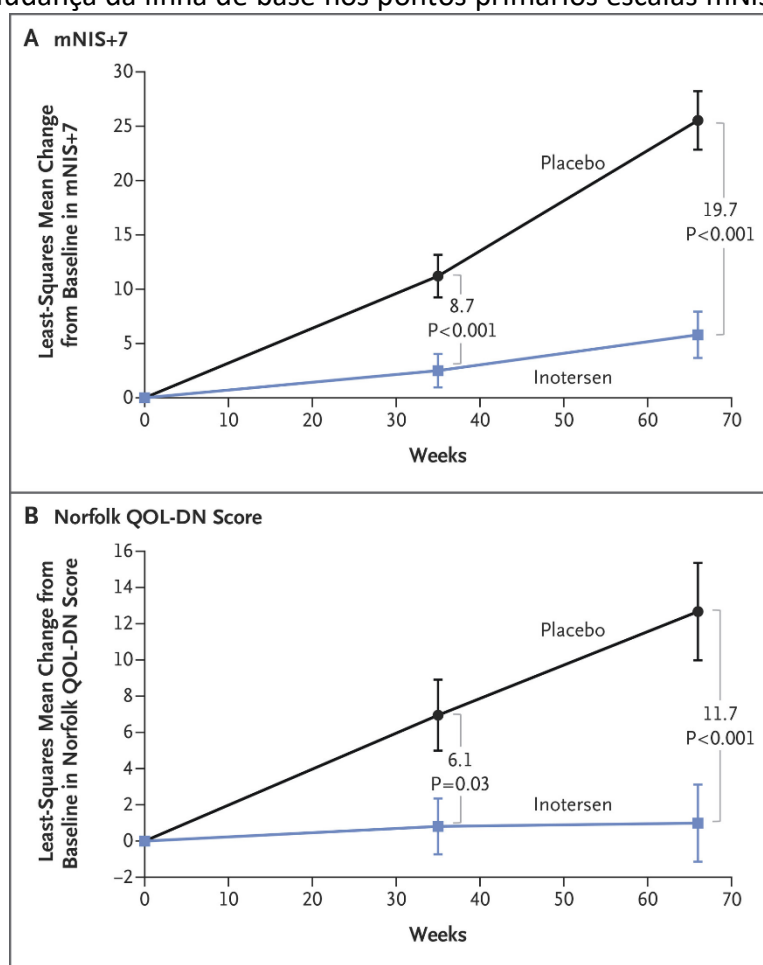
O estudo teve como desfechos primários a alteração nas escalas mNIS+7 e Norfolk, foi considerado como uma alteração significativa detectável uma alteração de dois pontos nos escores avaliados, sendo que uma diminuição na pontuação destes escores indicaram melhora clínica do paciente. O escore mNIS+7 possui oito componentes, com um escore final que pode variar entre 0 a 346,3, onde escores maiores indicam pior função. O escore Norfolk QOL-DN é baseado em um questionário com 35 questões classificadas em cinco domínios, com um escore final que pode variar entre 0 e 136, escores maiores indicam pior qualidade de vida, assim, diminuições no escore indicam melhora clínica. Alterações no escore Norfolk QOL-DN são proporcionais a mudanças no NIS (função neurológica).

No total 172 pacientes (112 no grupo inotersena e 60 no grupo placebo) foram incluídos. A idade média da população do estudo foi de 59 anos; 69% dos pacientes eram do sexo masculino e 92% dos pacientes eram brancos. Aproximadamente metade carregava a mutação Val30Met (de um total de 27 mutações), 67% dos pacientes tinham doença em estágio 1, 58% haviam recebido anteriormente tafamidis meglumina ou diflunisal e 63% tinham cardiomiopatia. Dos 172 pacientes que foram incluídos e receberam pelo menos uma dose do medicamento, 139 (81%)

completaram o período de seguimento de 15 meses. Um total de 25 (22%) dos pacientes que receberam inotersena e 8 (13%) daqueles que receberam placebo descontinuaram o estudo. Os eventos adversos foram a principal razão para a descontinuação no grupo inotersena (16 pacientes, 14%), enquanto a retirada voluntária (3 pacientes, 5%) e a progressão da doença (3 pacientes, 5%) foram as razões mais comuns para a descontinuação no grupo placebo. Ao final 135 pacientes foram incluídos no estudo de extensão aberto.

Na semana 35 de tratamento, a diferença na alteração média dos mínimos quadrados da linha de base para o mNIS+7 foi de -8,7 pontos (IC 95%, -13,5 a -3,9; $P < 0,001$) e na escala Norfolk QOL-DN foi de -6,1 pontos (IC 95%, -11,8 a -0,5; $P = 0,03$). Na semana 66, a diferença na alteração média dos mínimos quadrados entre os dois grupos foi de -19,7 pontos (intervalo de confiança de 95% [IC], -26,4 a -13,0; $P < 0,001$) na escala mNIS+7 e de -11,7 pontos (IC 95%, -18,3 a -5,1; $P < 0,001$) na escala Norfolk QOL-DN. Ambos os resultados favoreceram inotersena e as análises de sensibilidade mostraram o mesmo efeito. (Figura 1) A alteração no escore mNIS+7, com melhora ou estabilidade desse escore, para 31/106 (29,2%) dos pacientes do grupo inotersena comparado a 10/59 (16,9 %) no grupo placebo, é considerado clinicamente relevante.

Figura 1. Mudança da linha de base nos pontos primários escalas mNIS+7 e Norfolk



Fonte: Dossiê do demandante

Em relação aos níveis séricos de TTR, houve redução e estabilização por volta da 13ª semana em pacientes tratados com inotersena. Mais de 80% dos pacientes do grupo inotersena apresentaram uma redução de aproximadamente 60% nos níveis plasmáticos, que foram mantidos estáveis até o fim do período de tratamento.

A análise dos subgrupos também demonstrou uma análise consistente em relação as escalas mNIS+7 e Norfolk. Apresentaram uma variação entre os subgrupos e entre as escalas. Para a escala mNIS+7 a diferença mínima entre os quadrados desde a linha de base para: pacientes portadores de estágio 1, -14,2 (IC95% -22,5 a -5,91; $P<0,001$) e estágio 2 de -29,1 (IC95% -40,2 a -18; $P<0,00$), na escala Norfolk estágio 1, -9,9 (IC95% -18,7 a -1,6; $P=0,019$) e em estágio 2 -15 (IC95% -26,1 a 3,9; $P=0,008$). Na avaliação do subgrupo que utilizou tafamidis meglumina ou diflunisal escala mNIS+7 -20 (IC95% -29,2 a -10,8; $P<0,001$) e pacientes que não utilizaram nenhum medicamento anterior -20,8 (IC95% -30,6 a -11; $P=0,001$), na escala Norfolk os pacientes com tratamento anterior foi de -9 (IC 95% -18,2 a 0,08; $P=0,052$) e subgrupo sem tratamento um valor de -14,7 (IC95% -24,4 a -4,9; $P=0,003$).

Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram reportados em oito pacientes (7%) no grupo inotersena e um (2%) no grupo placebo. Foram registrados cinco óbitos, todos no grupo inotersena, um desses casos foi causado por trombocitopenia grau 4, associada com hemorragia intracraniana, os outros quatro casos foram relacionados à progressão da doença – dois casos de caquexia, um caso de perfuração intestinal e um caso de insuficiência cardíaca congestiva. No grupo inotersena foi relatado em três pacientes (3%) glomerulonefrite e trombocitopenia. Outros eventos adversos com incidência maior de 10% em um dos grupos e incidência pelo menos duas vezes maior no grupo inotersena incluíram náusea, pirexia, calafrios, vômito, anemia, trombocitopenia e diminuição da contagem plaquetária.

Limitações: Exclusão de pacientes com doença em estágio terminal e apesar da análise de subgrupo ter demonstrado benefício do uso de inotersena nos pacientes que fizeram uso prévio de tratamento medicamentoso, o estudo não mostra os resultados separados para o estágio 1 e 2 e nem para tafamidis meglumina e diflunisal.

Brannagan et al, 2020

Extensão do estudo NEURO-TTR, um ensaio clínico randomizado fase III, duplo cego, controlado por placebo (NEURO-TTR), multicêntrico realizado em dez países com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com inotersena em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em estágio 1 ou 2 da doença.

Foram considerados elegíveis pacientes que completaram o NEURO-TTR satisfatoriamente, que consiste em um período de triagem ≤ 4 semanas, e um período de tratamento de até a 260 semanas com um período de avaliação pós-tratamento de 3 meses. Os pacientes receberam 300 mg de inotersena uma vez por semana via subcutânea por até 260 semanas (5 anos). Todos os pacientes receberam doses suplementares da dose diária recomendada (RDA) de vitamina A.

Neste estudo não houve randomização, todos os pacientes receberam inotersena, incluindo os pacientes que receberam placebo no estudo NEURO-TTR, constituindo o grupo “placebo-inotersena” enquanto os pacientes randomizados para inotersena continuaram a receber inotersena e constituíram o grupo “inotersena-inotersena”.

Além dos desfechos primários elencados no estudo de NEURO-TTR, mudança da linha de base do escore mNIS+7 e escore Norfolk QOL-DN, foi avaliada também a mudança da linha de base no Short Form 36 Health Survey, versão 2 (SF-36), um questionário de avaliação da qualidade de vida (QV) constituído de 36 itens composto por duas pontuações compostas (Resumo do Componente Físico [PCS] e Resumo do Componente Mental), com cada pontuação variando de 0 a 100 (pontuações mais baixas indicam pior QV).

No geral, 139 (80%) pacientes completaram o estudo NEURO-TTR, e 135 (97%) desses pacientes participaram do estudo de extensão. Dos 135 pacientes que se inscreveram no estudo de extensão, 85 continuaram a receber inotersena e 50 mudaram de placebo para inotersena. Os dados do estudo de extensão e as características da doença foram geralmente bem equilibrados entre os grupos de inotersena-inotersena e placebo-inotersena. No entanto, enquanto as pontuações médias de mNIS + 7 e Norfolk QOL-DN foram relativamente semelhantes na linha de base do estudo NEURO-TTR e de extensão para o grupo inotersena-inotersena, as pontuações para o grupo placebo-inotersena indicaram doença mais grave na linha de base no estudo de extensão devido à progressão da doença em placebo durante o estudo NEURO-TTR.

No estudo NEURO-TTR, os níveis séricos de TTR alcançaram um estado de equilíbrio na semana 13 no grupo inotersena que foram mantidos até o final do estudo. No estudo de extensão, esses níveis reduzidos de TTR foram mantidos no grupo inotersena-inotersena até a semana 104, onde atingiu um limiar mediano de 77% em relação à linha de base do NEURO-TTR. No grupo placebo-inotersena, os níveis de TTR diminuíram substancialmente na semana sete, e atingiram os níveis de estado estacionário na semana 13 e conforme o grupo inotersena-inotersena atingiram seu limiar na semana 104.

O tratamento com inotersena apresentou uma vantagem significativa em relação ao placebo nas medidas de comprometimento da neuropatia (mNIS+7) e QV relacionada à neuropatia (Norfolk QOL-DN) no estudo NEURO-TTR. No estudo de extensão, os pacientes que continuaram o tratamento com inotersena demonstraram benefício sustentado em mNIS+7, Norfolk QOL-DN e QV relacionada à saúde (SF-36). Os pacientes que mudaram de placebo para inotersena apresentaram melhora ou estabilização em mNIS+7, Norfolk QOL-DN e SF-36 ao longo do tempo, em comparação com a piora prevista com placebo.

No estudo de extensão os eventos adversos mais comuns ($\geq 10\%$) em ambos os grupos de tratamento foram náusea, infecção do trato urinário, vômito, diarreia, fadiga, calafrios, quedas, edema periférico, dor no local da injeção, trombocitopenia, síncope, eritema no local da injeção, cefaleia, fraqueza muscular, mialgia e dispneia.

O estudo salienta que a exposição a longo prazo à inotersena resultou em eficácia continuada após 2 anos sem preocupações adicionais de segurança ou sinais de aumento da toxicidade por até 5 anos de exposição cumulativa à

inotersena. Durante todo o estudo de extensão, o grupo placebo-inotersena apresentou maior piora neurológica a partir da linha de base do estudo NEURO-TTR do que o grupo inotersena-inotersena, e o início precoce de inotersena resultou em melhor resultado nas medidas de progressão da neuropatia, qualidade de vida relacionada à neuropatia e qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, o início do uso inotersena em pacientes que receberam placebo anteriormente resultou na estabilização da doença, sugerindo que a intervenção tardia na doença ainda pode provocar uma resposta medicamentosa significativa.

Limitações: Dentre as limitações deste estudo, têm-se a não realização das análises estatísticas e, portanto, os resultados são apenas qualitativos. Outra potencial limitação do estudo é seu desenho aberto sem controle de placebo, o que poderia influenciar as respostas dos pacientes às avaliações de QV e, em menor grau, às avaliações mNIS+7.

6.3.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Com o uso de inotersena, após 66 semanas de tratamento, é relatado que seu uso modifica o curso da neuropatia e melhora a qualidade de vida em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina. Ambos os desfechos primários, o mNIS+7 e o escore Norfolk QOL-DN, avaliado por NEURO-TTR, mostraram benefícios significativos no tratamento com inotersena em comparação ao placebo. Esses benefícios são independentes do tipo de mutação, estágio da doença e estado de cardiomiopatia na linha de base. A resposta clínica ao tratamento com inotersena foi provavelmente devido a muitos fatores além da redução dos níveis de transtirretina, incluindo a taxa individual de progressão da doença, carga amiloide basal e à taxa de depuração de amiloide do tecido.

O estudo de extensão do NEURO-TTR mostrou manutenção da eficácia de inotersena após 2 anos sem preocupações adicionais de segurança ou sinais de aumento da toxicidade por até 5 anos de exposição cumulativa à inotersena, demonstrando assim a segurança do uso de inotersena a longo prazo.

6.3.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

As principais preocupações de segurança identificadas para o tratamento com uso de inotersena foram trombocitopenia, a ocorrência de glomerulonefrite e um desequilíbrio nas mortes por qualquer causa (cinco pacientes no grupo inotersena no estudo NEURO-TTR, em comparação com nenhum no grupo placebo). Não se pode afirmar que esse desequilíbrio foi devido à aceleração da doença subjacente em alguns casos, ao acaso ou a alguma outra causa. Após a implementação do monitoramento aprimorado dos pacientes no estudo NEURO-TTR, nenhum caso adicional de trombocitopenia grave ocorreu e um único caso de glomerulonefrite foi identificado precocemente sem perda da função renal.

Conforme proposto no estudo NEURO-TTR e orientação contida em bula, é necessário monitorar a contagem de plaquetas e a função renal para gerenciar o risco de trombocitopenia grave e glomerulonefrite durante o uso de inotersena, o que é reforçado pelos resultados do tratamento de longo prazo no estudo de extensão.

6.3.3. Qualidade metodológica dos estudos

Para a avaliação da qualidade do ensaio clínico randomizado de fase III foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias tool for randomized trials* (RoB 2) (17) e para os estudos de extensão utilizada a ferramenta *Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I) (18) ambas da Cochrane.

A avaliação do risco de viés do estudo NEURO-TTR está resumida na figura 2. Assim como a avaliação feita pelo demandante, ao proceder com a avaliação também foi encontrada um baixo risco de viés em todos os desfechos e domínios avaliados. Esse estudo foi considerado de alta qualidade metodológica, uma vez que foi considerado que apresenta baixo risco de viés para a classificação das intervenções, dados faltantes, avaliação dos desfechos, e relato seletivo de desfechos.

Figura 2. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase III seguindo os critérios do RoB 2.0

Estudo	Desfecho						Risco Global	
		D1	D2	D3	D4	D5		
Neuro-TTR	mNIS+7	+	+	+	+	+	+	Low risk
Neuro-TTR	Norfolk QOL-DN	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Neuro-TTR	Evento adverso	+	+	+	+	+	+	High risk

A questão do estudo foi claramente declarada e bem estabelecida, a intervenção foi nitidamente definida e os eventos adversos relatados. As características dos pacientes e os achados dos estudos foram bem descritos, incluindo pacientes com perda de acompanhamento, por se tratar de um estudo onde os resultados são baseados em questionários para avaliação dos escores, o médico responsável era independente e não estava ciente das atribuições do grupo de estudo e não estava envolvido na condução diária e nem no cuidado do paciente. Em termos de validade externa, considerou-se a raridade da doença para concluir que o conjunto de pacientes era representativo daquele encontrado para a doença na população em geral.

Em análise da evidência do estudo de extensão do NEURO-TTR, um estudo clínico não randomizado, fez-se uso da ferramenta preconizada pela Colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estudos de intervenção não-randomizados ROBINS-I, visto que no estudo não houve randomização, pois, todos os pacientes oriundos do estudo

NEURO-TTR fizeram uso da tecnologia, foi analisado a segurança e tolerabilidade do uso de inotersena durante cinco anos após a finalização do estudo NEURO-TTR (Figura 3).

Considerando a ausência de randomização dos grupos participantes, apenas os desfechos dependentes de avaliação observacional (melhora na função neurológica, qualidade de vida e qualidade de saúde) poderiam ser influenciados. Apenas o domínio “aferição dos desfechos”, cuja avaliação é observacional, foi considerado com risco de viés grave.

Figura 3. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase II seguindo os critérios do ROBINS-I

		Risk of bias domains						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Study	mNIS+7							
	Norfolk QOL-DN							
	SF-36							
		Domains:						
		D1: Bias due to confounding.						
		D2: Bias due to selection of participants.						
		D3: Bias in classification of interventions.						
		D4: Bias due to deviations from intended interventions.						
		D5: Bias due to missing data.						
		D6: Bias in measurement of outcomes.						
		D7: Bias in selection of the reported result.						
		Judgement						
		 Critical						
		 Low						

A principal limitação dessa análise está relacionada ao caráter raro da doença, baixo número de estudos clínicos identificados, com poucos pacientes, restrição de desfechos avaliados, além do que, os desfechos analisados são oriundos de questionários para avaliação dos escores, os quais podem sofrer influência do avaliador ao conferenciar o paciente podendo gerar vieses em sua avaliação.

6.3.4. Qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada a partir da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Quadro 5). A certeza geral de evidências foi considerada alta para a comparação com placebo em todos os desfechos.

Quadro 5. Qualidade das evidências (GRADE).

Avaliação da certeza de evidência							Nº de pacientes		Efeitos absolutos potenciais (95% IC)		Certeza da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Inotersena	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

Melhora da função motora (mNIS + 7Escala de: -22,3 para 346,3)

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	112	60	A diferença na alteração média dos mínimos quadrados desde a linha de base até a semana 66 entre os dois grupos (inotersena menos placebo) foi de -19,7 pontos (IC 95% -26,4 a -13,0; P <0,001)		⊕⊕⊕⊕ Alta
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	----	---	--	--------------

Qualidade de vida (Norfolk QOL-DN – escala de -4 a 136)

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	112	60	A diferença na alteração média dos mínimos quadrados desde a linha de base até a semana 66 entre os dois grupos (inotersena menos placebo) foi de 11,7 pontos (IC 95%, -18,3 a -5,1; P<0,001)		⊕⊕⊕⊕ Alta
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----	----	---	--	--------------

Eventos adversos

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	Cinco mortes no grupo inotersena consistente com a progressão ou complicação da doença.	112	60	As principais preocupações de segurança identificadas para o tratamento com inotersena foram trombocitopenia, glomerulonefrite e um desequilíbrio nas mortes por qualquer causa. Não podemos ter certeza se esse desequilíbrio foi devido à aceleração da doença subjacente em alguns casos, ao acaso ou a alguma outra causa. Implementado monitoramento aprimorado ocasionou na redução dos casos graves. As outras variáveis de segurança, incluindo sinais vitais, mudança de peso corporal, intervalo QT corrigido, medicamentos concomitantes, ideação ou comportamento suicida e resultados de ERG, foram semelhantes nos dois grupos de estudo ou foram modificados favoravelmente durante o tratamento com inotersena.		⊕⊕⊕⊕ Alta
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	---	-----	----	---	--	--------------

Explicações: Mesmo com as mortes relatadas durante o estudo, o uso de inotersena modificou o curso da neuropatia e melhorou a qualidade de vida em pacientes com amiloidose hereditária por transtirretina.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU) com o objetivo de determinar a relação de custo efetividade incremental de inotersena no tratamento da polineuropatia amiloide associada à transtirretina (PAF-TTR).

A ACE foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (23) conforme quadro 6.

Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade e Custo-utilidade	Adequado à proposta.
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: inotersena Comparador: Cuidados usuais sem tratamento específico	Parcialmente adequado, o demandante poderia ter comparado também com o tafamidis meglumina.
População em estudo e subgrupos	Pacientes não atendidos pelo tafamidis meglumina e pacientes em estágio 2 da doença.	Parcialmente adequado à proposta, o demandante não caracterizou quais são os pacientes que não são atendidos pelo tafamidis e o motivo da falha ao uso do medicamento no primeiro estágio.
Desfecho(s)	- Anos de vida ajustados por qualidade - AVAQ (QALY - <i>Quality-Adjusted Life-Year</i>); - Anos de vida ganho (LY – life years).	Adequado à proposta.
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> - 100 anos	Parcialmente adequado, visto que a idade média dos brasileiros segundo o IBGE é de 85 anos de idade.
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos	Adequado. Consistente com as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado. Consistente com as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo de aquisição do medicamento, acompanhamento do paciente, manejo dos eventos adversos, custos de procedimentos, custos de acompanhamento por estágio da doença e outros custos como aquisição de andador e cadeira de rodas.	Adequado à proposta.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais.	Adequado à proposta.
Método de modelagem	Modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov	Adequado à proposta.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado à proposta.

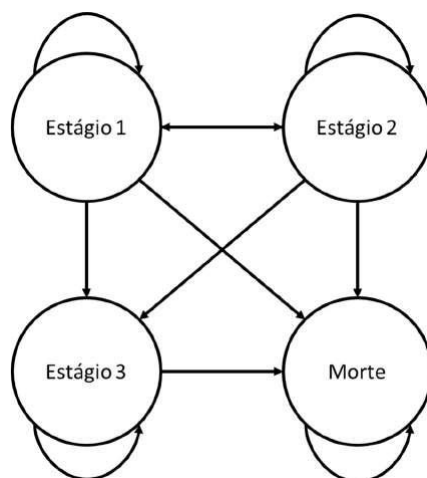
Legenda: IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia Estatística

7.1.1 Modelos e parâmetros incluídos

Na análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante foi utilizado um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov para simular múltiplos estados de saúde para calcular os principais custos e desfechos associados aos pacientes com PAF-TTR, em tratamento com inotersena. A proporção de pacientes em cada estágio da doença foi estimada pelo estudo THAOS (19), no qual cerca de 71% dos pacientes estariam em estágio 1, 19% no estágio 2 e 10% no estágio 3. (20)

De acordo com o modelo proposto pelo demandante, e conforme as recomendações das agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) o paciente quando atinge o estágio 3 da doença deve descontinuar o uso de inotersena. O demandante considerou que o paciente pode regredir do estágio 2 ao estágio 1, contudo, não pode regredir do estágio 3 para estágios anteriores (Figura 4) uma vez que o modelo não assume o tratamento nesse estágio da doença, morte foi definida como a proporção de pacientes que morreram a qualquer tempo, entretanto o demandante assumiu morte de todos os participantes ao atingir a idade de 100 anos.

Figura 4. Representação esquemática da estrutura do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade, apresentado pelo demandante.



Fonte: Dossiê do demandante

Os parâmetros do modelo aplicado foram oriundos de várias bases de dados e/ou estudos. Para a avaliação da efetividade o demandante utilizou dados não publicados de progressão entre os estágios da doença na população do estudo NEURO-TTR. Para parâmetro de utilidade considerou a utilidade do tratamento a qual resultou em 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 e desutilidade devido a eventos adversos). Para os parâmetros demográficos foram considerados os pacientes observados no estudo THAOS (19), uma vez que este estudo possui um registro contínuo, internacional, não intervencionista, longitudinal, observacional e

baseado na web e que é projetado para caracterizar a amiloidose por transtirretina (ATTR), sendo é aberto a todos os pacientes portadores da doença. Através deste estudo, o demandante avaliou os parâmetros demográficos tais como: idade ao início do tratamento, sexo e fase da doença ao diagnóstico.

No Brasil, não há dados epidemiológicos publicados de pacientes portadores de PAF-TRR. (4) Dessa forma, o demandante seguiu o padrão de avaliação do NICE para obter os dados de mortalidade, que sugere que utilize a tábua de mortalidade para a população geral aplicando *hazard ratio* de 2,01 para o estágio 1, de 2,42 para o estágio 2 e de 9,53 para o estágio 3. (21, 22).

A taxa de descontinuação do uso de inotersena foi baseada no estudo NEURO-TTR, o entendimento do demandante é que a descontinuação do uso do medicamento é devida principalmente a eventos adversos no início do tratamento, que promove uma maior tolerância ao longo do tempo.

7.1.2 Custos

Para calcular o modelo de custos da intervenção de inotersena o demandante realizou buscas no 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 Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). Foi calculado um custo com a aplicação de inotersena em uma solução de 284mg/1,5ml, 1 seringa via subcutânea, com uso domiciliar, a cada semana, os custos consistem em 4 seringas no ciclo. No entanto, associado à intervenção, há a recomendação da utilização de vitamina A na dose de 3000U diariamente.

O demandante realizou buscas para incluir o gasto da compra da vitamina A, entretanto não foram identificadas compras realizadas isoladamente desta vitamina. Dessa forma, para o parâmetro de custo foi utilizada 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. No quadro 7 estão apresentados os parâmetros de custos relacionados à intervenção.

Quadro 7. Custos considerados na análise de custo-efetividade elaborada pelo demandante

Item	Descrição	Parâmetro
Inotersena (TEGSEDI®) solução 284mg/1,5ml ^a	Tratamento pelo ciclo (4 semanas), consistindo de quatro seringas (aplicação domiciliar).	R\$147.304,97
Retinol + Colecalciferol 3000U + 800U/mL. Três frascos de 10mL ^b	Suplementação com 3000UI de vitamina A (retinol) diariamente.	R\$ 8,16
Total custos direto da intervenção (por ciclo)	Inotersena (TEGSEDI®) (4 seringas) + Vitamina A	R\$ 147.313,13

^a Preço proposto para incorporação, PMVG com ICMS 18%.

Sobre o preço proposto para o medicamento, o custo anual de aquisição da intervenção adicionado a vitamina A por paciente seria de R\$ 1.915.070,69. Além disso, cabe aqui alguns comentários versados pelo demandante:

- Devido aos eventos adversos ocasionados pelo uso de inotersena, é sugerido o monitoramento de plaquetas, função renal, função hepática. No entanto, para esta avaliação econômica, não foi considerado o custo do monitoramento, uma vez que a empresa demandante propõe que os pacientes com prescrição médica de inotersena participem de um programa de monitoramento gratuito para todos os pacientes portadores de PAF-TTR. Entretanto, não é bem detalhado como será ofertado aos pacientes.
- Para o consumo de recursos o demandante baseou-se em orientações do PCDT de Polineuropatia Amiloidótica Familiar do Ministério da Saúde (4) e de dados de consumo de recursos de pacientes um ano antes da inclusão no estudo de Apollo (NCT01960348). (24)
- O demandante apresentou os custos dos procedimentos incluídos durante o acompanhamento do paciente com PAF-TTR os quais foram identificados através do SIGTAP, do SIA e do SIH. O consumo anual e custo médio do acompanhamento destes pacientes estão descritos na Figura 5. O demandante considera a média de consultas que esses pacientes têm durante o ano conforme estudo de Apollo (24). No entanto, conforme bula (15), pacientes em uso de inotersena devem fazer periodicamente dosagem das plaquetas, em acordo com os valores laboratoriais encontrados.
- Os custos de eventos adversos foram calculados com base no grupo intervenção e eventos graves mais frequentes relatados pelo estudo NEURO-TTR.
- Os custos dos procedimentos incluídos no acompanhamento de pacientes portadores de PAF-TTR foram identificados no SIGTAP e no SIHSUS.
- O demandante definiu como estágio 2 pacientes com deambulação com apoio que implicará no custo de um andador, e estágio 3 pacientes que configura em ausência de deambulação que acarreta em uso de cadeira de rodas.

Figura 5. 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)	84,09	2	168,18	2	168,18
Eletroneuromiografia	27,00	2	54,00	2	54,00
Visitas à emergência	12,48	0,37	4,62	0,45	5,62
Hospitalizações	2.024,28	0,30	607,28	0,70	1.417,00
TOTAL			R\$ 1083,14		R\$ 1.896,89

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

Fonte: Demandante

7.1.3 Resultados

O resultado para a análise principal do demandante, corresponde ao caso base, aplicando 5% de taxa de desconto para custos e para efetividade, e um ganho de 6,56 AVAQ (anos de vida ganho ajustados por qualidade) com inotersena, a um custo incremental de R\$ 24,4 milhões, correspondendo a uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 3.722.451/AVAQ. Os resultados para a análise principal, tanto em termos de anos de vidas ganhos (AVG), quanto para AVAQ, estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Resultado da análise de custo-utilidade e custo-efetividade para o cenário principal Anos de vida ajustados por qualidade - AVAQ (QALY - Quality-Adjusted Life-Year)

Análise	Intervenção	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Custo – utilidade	Cuidados usuais	R\$ 31.293	1,76 AVAQ		
	Com inotersena	R\$ 24.437.593	8,31 AVAQ	6.56 AVAQ	R\$ 3.722.451 / AVAQ
	Cuidados usuais	R\$ 31.293	12,86 AVG	2,35 AVG	

Custo -
efetividade

Com inotersena

R\$ 24.473.593

15,20 AVG

R\$ 10.399.114 /
AVG

Legenda: RCEI: razão de custo-efetividade incremental; AVAQ: anos de vida ganho ajustado por qualidade, AVG: anos de vida ganho

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

De acordo com o resultado apresentado, inotersena resultou em ganhos em AVAQ e AVG a partir de custos incrementais de, respectivamente, R\$ 3.722.451 e R\$ 10.399.114 por unidade de benefício incremental por paciente em um horizonte temporal *lifetime* de 100 anos.

Para confirmar a robustez do modelo, o demandante realizou análises de sensibilidade determinística e probabilística. Para estas análises o demandante utilizou o desfecho principal e realizou a análise de sensibilidade univariada em quatro pontos:

- Estágio 1 apenas;
- Estágio 2 apenas;
- Desconsiderando desutilidade do cuidador;
- Desconsiderando ganho de utilidade intra-estágio com inotersena.

Para análise de sensibilidade determinística foi considerada uma 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). Pode-se observar que em geral, os resultados permanecem semelhantes com o cenário base, o maior impacto foi observado quando não se contabiliza a desutilidade relacionada ao cuidador, conforme quadro 8. O diagrama de tornado foi apresentado para avaliar as variáveis de maior influência. Neste, observa-se que a variável com maior influência foi o valor de utilidade para o estágio 1 da doença. Contudo, em geral o modelo se mostrou robusto, com as variáveis isoladamente exercendo pouca influência no resultado final, apresentado na figura 6.

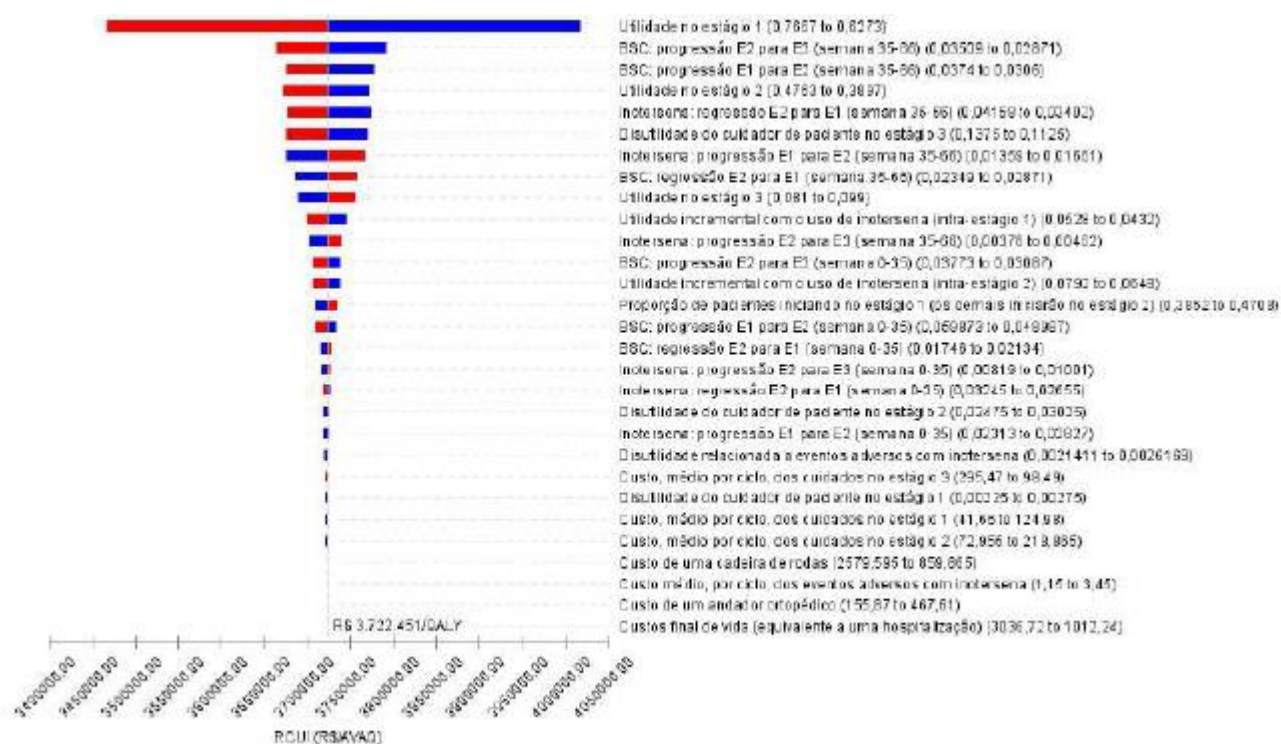
Quadro 8. Parâmetros avaliados na análise de sensibilidade determinística

Cenário	Intervenção	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Somente estágio 1	Cuidados usuais	R\$ 30.433	2,38 AVAQ	6,68 AVAQ	R\$ 3.722.451 / AVAQ
	Com inotersena	R\$ 25.990.162	9,06 AVAQ		
Somente estágio 2	Cuidados usuais	R\$ 31.935	1,29 AVAQ	6,46 AVAQ	R\$ 10.399.114 / AVAQ
	Com inotersena	R\$ 23.275.880	7,76 AVAQ		
Sem desutilidade do cuidador	Cuidados usuais	R\$ 31.293	2,95 AVAQ	5,80 AVAQ	R\$ 4.207.861 / AVAQ
	Com inotersena	R\$ 24.437.593	8,75 AVAQ		
Sem ganho de utilidade intraestágio	Cuidados usuais	R\$ 31.293	1,76 AVAQ	5,85 AVAQ	R\$ 4.171.383 / AVAQ
	Com inotersena	R\$ 24.437.593	7,61 AVAQ		

Legenda: RCEI: razão de custo-efetividade incremental; AVAQ: anos de vida ganho ajustado por qualidade.

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Figura 6. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante

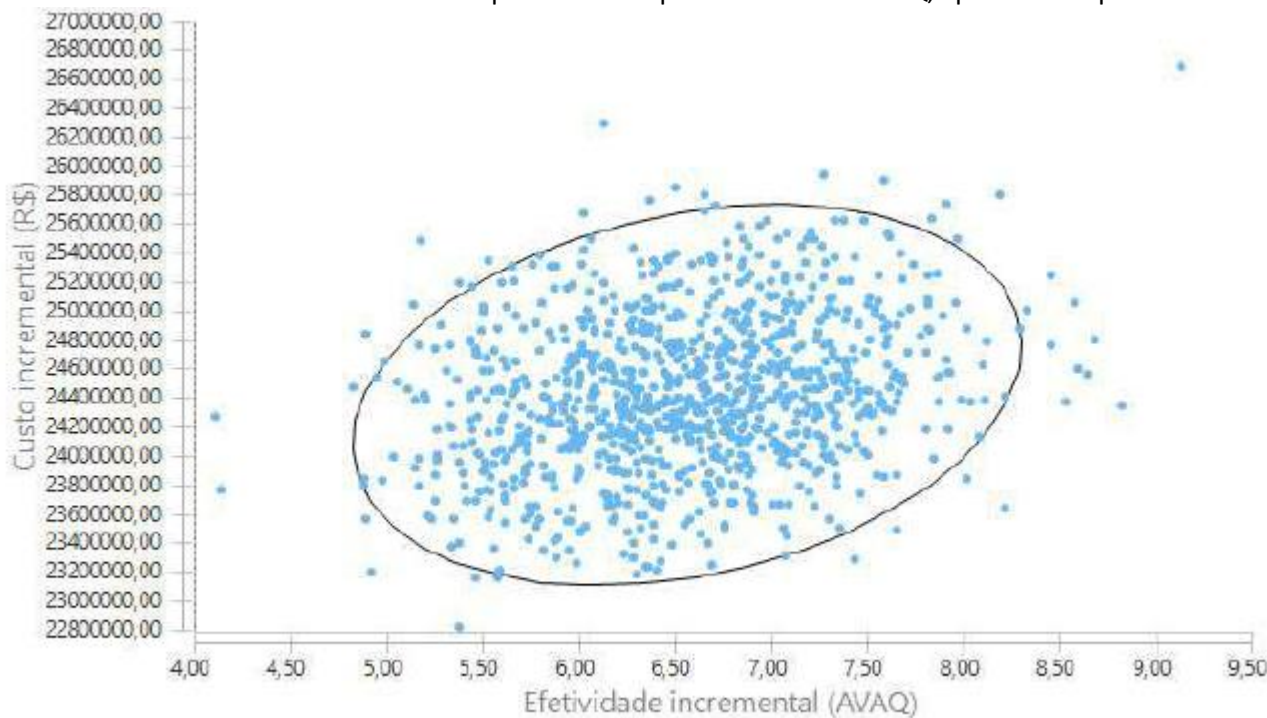


Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Para análise de sensibilidade probabilística o demandante considerou a variação de até 50% para todos os parâmetros de custos, seguindo distribuição triangular (exceto custo da inotensena). Para os parâmetros de probabilidades de progressão ou regressão da doença, mortalidade, descontinuação, utilidade e estágio inicial da doença, considerou-se distribuição normal, com desvio padrão equivalente a 10% do valor do caso base (resultando em variabilidade para cada parâmetro de até 19,6% para mais ou para menos em 95% das simulações). Foram realizadas 1.000 simulações para esse propósito.

A análise de sensibilidade probabilística resultou em estimativas semelhantes e consistentes com o caso base. O custo incremental mediano estimado foi de R\$ 24.426.264 (Intervalo de Credibilidade de 95% [ICr 95%] R\$ 23.433.414 a R\$ 25.523.943) frente a uma efetividade incremental estimada de 6,56 AVAQ (ICr 95% 5,22 a 7,94), resultado em uma RCU de R\$ 3.715.315/AVAQ (ICr 95% R\$ 3.095.937 a R\$ 4.643.464). (Figura 7)

Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante



Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

7.1.4 Limitações da avaliação econômica

Uma importante questão que limita a interpretação dos resultados da análise econômica apresentada é em relação ao acompanhamento que esses pacientes devem ter durante o uso do inotersena, visto que os custos com exames periódicos não foram adicionados a esta avaliação, e, dessa forma os custos gerados com o uso da tecnologia podem ser maiores do que os estimados pelo demandante.

Uma limitação do estudo é que o demandante fez projeção para a vida toda, utilizando um horizonte temporal de até 100 anos, esta projeção de vida não é adequada, sendo que expectativa de vida do brasileiro é de 85 anos e em pacientes portadores de PAF-TTR a doença costuma ser fatal entre 7 e 12 anos após o início dos sintomas e do diagnóstico. (5). Outra questão que limita a interpretação dos resultados da análise econômica apresentada é em relação ao acompanhamento que esses pacientes devem ter durante o uso do inotersena, visto que os custos com exames periódicos não foram adicionados a esta avaliação, de forma que os custos gerados com o uso da tecnologia podem ser maiores do que os estimados pelo demandante. Além disso, demandante não apresenta os dados que baseiam os parâmetros de efetividade, e cita que são dados de estudos não publicados. Adicionalmente, não fica claro quais são os pacientes em estágio 1 que irão fazer o uso de inotersena.

Considerando as limitações supracitadas, entende-se que os benefícios apresentados nesta análise econômica podem estar superestimados no âmbito do SUS.

7.2. Análise de impacto orçamentário

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO), utilizando as recomendações contidas na “Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil” e no report da ISPOR sobre princípios de boas práticas em avaliação do impacto orçamentário. (25) Foi considerando um horizonte temporal de cinco anos, com o objetivo de estimar os possíveis recursos financeiros necessários para viabilizar a incorporação de uso do inotersena como tratamento após falha ao tafamidis meglumina em pacientes com estágio 1 da doença e como primeira linha do tratamento de pacientes em estágio 2, entre os anos de 2022 e 2026.

O modelo baseou-se na comparação do cenário atual, no qual inotersena não está incorporado no SUS, com um cenário alternativo, no qual há a possibilidade do seu uso. Foram desconsiderados custos adicionais e custos de acompanhamento do paciente e foi considerado o número de pacientes em tratamento a cada ciclo de quatro semanas.

7.2.1 População elegível

Devido à falta de dados precisos sobre prevalência da PAF-TTR no mundo e, sobretudo, no Brasil, a população elegível ao tratamento com inotersena foi determinada pelo método epidemiológico, empregando-se dados da literatura a partir da estimativa populacional. A projeção e os critérios adotados pelo demandante são descritos abaixo:

- Estimativa da população para o período de cinco anos foi realizada em acordo com o IBGE, a Associação Brasileira de Paramiloidose (ABPAR) estima uma prevalência de 1 para 100.000 habitantes. De acordo com estudo realizado por Schmidt et al, em 2018 (25) foi estimada que no Brasil, havia entre 623 a 5078 casos da doença, para a avaliação do impacto orçamentário o demandante utilizou a mediana de prevalência, estimada em 1,37 casos por 100.000 habitantes, em linha com estimativas da ABPAR. (4) 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. (18) Esses parâmetros foram utilizados para definir a população em cada estágio da doença. (Tabela 3)

Tabela 3. Parâmetros demográficos e de uso das tecnologias

Parâmetros	Estimativa	2021	2022	2023	2024	2025	2026
População Brasileira estimada pelo IBGE	-	213.317.639	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530
Pacientes com PAF-TTR	1,37	2.922	2.943	2.963	2.982	3.001	3.018
Diagnosticados	35%	1.023	1.030	1.037	1.044	1.050	1.056
Estágio 1	71%	726	731	736	741	746	750
Estágio 2	19%	194	196	197	198	200	201
Estágio 3	10%	102	103	104	104	105	106
Em uso de tafamidis meglumina	50 a 100%	363	439	515	593	671	750
Falha ao tafamidis meglumina (elegível ao inotersena)	20%	NA	73	88	103	119	134

Elegíveis para o uso de inotersena (população alvo)	-	-	268	285	301	318	335
---	---	---	-----	-----	-----	-----	-----

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

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

- Para definir o número total de pacientes elegíveis ao tratamento de inotersena o demandante considerou que 20% dos pacientes em uso de tafamidis meglumina irá ter falha com o medicamento e a doença terá uma progressão. Em relação ao estágio 2, o demandante utilizou taxas semelhantes à taxa estimada de uso do tafamidis meglumina. Assim, espera-se a utilização de inotersena em 40% dos pacientes elegíveis no primeiro ano, com incremento linear anual de 10%, até atingir 80% no quinto ano.

7.2.2 Custos de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário o demandante considerou os custos diretos do uso de inotersena, consistindo no valor de aquisição do medicamento inotersena solução 284mg/1,5ml juntamente com a vitamina A. Como parâmetro, foram utilizados os custos para 28 dias de tratamento (Tabela 4). O custo estimado por cada dose de inotersena é de R\$ 36.828,28.

Tabela 4. Custos relacionados à intervenção.

Item	Descrição	Custo Mensal	Custo Anual
Inotersena (TEGSEDI®) solução 284mg/1,5 ml ^a	Tratamento pelo ciclo (4 semanas), consistindo em quatro seringas (aplicação domiciliar).	R\$147.304,97	R\$ 1.767.659,64
Retinol + Colecalciferol 3000U + 800U/ml. Três frascos de 10ml ^b	Suplementação com 3000UI de vitamina A (retinol) diariamente.	R\$ 8,16	R\$ 97,92
Total custos direto da intervenção (por ciclo)	Inotersena (TEGSEDI®) (4 seringas) + Vitamina A	R\$ 147.313,13	RS 1.767.757,56

^aPreço proposto para incorporação, ICMS 18%.

^bBanco de preços em saúde

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

7.2.3 Resultados

Considerando os pressupostos informados anteriormente, foi calculado um impacto orçamentário para toda a população com indicação de uso da terapia de aproximadamente R\$ 240,9 milhões no primeiro ano e, em um horizonte temporal de 5 anos, foi calculado um total acumulado de aproximadamente R\$ 1,35 bilhão (Tabela 5)

Tabela 5. Impacto orçamentário – população total

Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026
Elegíveis ao TEGSEDI® (inotersena)	268	285	301	318	335
Entrantes por ano - TEGSEDI® (inotersena)	144	34	34	35	35
Descontinuações - TEGSEDI® (inotersena)	32	25	24	24	24
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena)	144	144	152	161	171

(início do ano)					
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena)	112	119	128	138	147
(final do ano)					
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena)	126	131	139	149	158
(média estimada)					
Doses de TEGSEDI® (inotersena)	6.542	6.794	7.242	7.732	8.228
utilizadas					
Impacto orçamentário	R\$ 240.915.518	R\$ 250.199.754	R\$ 266.698.249	R\$ 284.741.518	R\$ 303.012.802
Total em cinco anos (2022-2026)	-	-	-	-	R\$ 1.345.567.841

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Para avaliar a robustez dos resultados apresentados, foram realizadas análises de sensibilidade em dois cenários alternativos de impacto orçamentário, de acordo com as seguintes premissas:

a) **Cenário alternativo 1:** Inclusão de pacientes em estágio 1 da doença e não respondedores a tafamidis meglumina, mantendo-se os demais critérios em relação ao cenário base. A tabela 6 apresenta a população elegível e o impacto resultante deste cenário. O impacto é de aproximadamente R\$ 112,1 milhões no primeiro ano e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 613,1 bilhão.

Tabela 6. Impacto orçamentário – Estágio 1

Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026
Elegíveis ao TEGSEDI® (inotersena)	73	88	103	119	134
Entrantes por ano - TEGSEDI® (inotersena)	65	14	14	14	14
Descontinuações - TEGSEDI® (inotersena)	12	10	10	10	10
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena)					
(início do ano)	65	66	69	72	76
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena)					
(final do ano)	53	56	59	62	66
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena)					
(média estimada)	59	60	63	67	71
Doses de TEGSEDI® (inotersena)					
utilizadas	3045	3138	3301	3486	3677
Impacto orçamentário	R\$ 112.141.253	R\$ 115.570.265	R\$ 121.568.768	R\$ 128.365.485	R\$ 135.410.691
Total em cinco anos (2022-2026)	-	-	-	-	R\$ 613.056.462

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

b) **Cenário alternativo 2:** Além da variação no cenário 1, calculou-se os pacientes que encontram em estágio 2 da doença. A tabela 7 representa a população elegível e o impacto resultante deste cenário, de aproximadamente R\$ 128,8 milhões no primeiro ano e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 732,5 milhões.

Tabela 7. Impacto orçamentário – Estágio 2

Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026
Elegíveis ao TEGSEDI® (inotersena)	196	197	198	200	201
Entrantes por ano - TEGSEDI® (inotersena)	78	20	20	21	21
Descontinuações - TEGSEDI® (inotersena)	19	14	14	14	14
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena)					
(início do ano)	78	78	83	89	95

Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (final do ano)	59	64	69	75	81
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (média estimada)	67	70	76	82	88
Doses de TEGSEDI® (inotersena) utilizadas	3497	3656	3941	4246	4551
Impacto orçamentário	R\$ 128.774.265	R\$ 134.629.489	R\$ 145.129.480	R\$ 156.376.033	R\$ 167.602.112
Total em cinco anos (2022-2026)	-	-	-	-	R\$ 732.511.380

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

7.2.4 Limitações da análise de impacto orçamentário

O impacto orçamentário apresentado pelo demandante contém algumas limitações comuns desse tipo de estudo. É importante ressaltar que, embora as premissas assumidas no modelo tenham sido exploradas em dois novos cenários, por meio de análise de sensibilidade, não existem dados epidemiológicos robustos sobre a prevalência e incidência de PAF-TTR no Brasil ou no mundo. Portanto, as estimativas adotadas aumentam as incertezas sobre a população tratada e podem não corresponder à realidade, o que pode subestimar o impacto orçamentário.

Outra incerteza é referente à definição do Market share. O demandante não esclareceu os percentuais adotados, e considera que a utilização de inotersena em 40% dos pacientes elegíveis no primeiro ano, com incremento linear anual de 10%, até atingir 80% no quinto ano. Além disso, o demandante não considerou os custos relacionados aos exames de monitoramento, conforme prescrito em bula e relatado no estudo de NEURO-TTR.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do medicamento inotersena em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*², *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*³, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBS)*⁴ e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*⁵. Foram encontradas as seguintes análises:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*:

O NICE publicou, em maio de 2019, recomendação de uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR estágios 1 e 2, mediante acordo comercial com o fabricante. Entre as justificativas para essa decisão, a agência cita a natureza rara e debilitante da doença, que até o momento era tratada apenas com tratamento de suporte, e a provável eficácia clínica

² Disponível em <https://www.nice.org.uk/>

³ Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

⁴ Disponível em <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/participants/pbac>

⁵ Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

do tratamento, para a qual há evidências de retardo da progressão da doença, além da relação custo/benefício favorável ao tratamento por se tratar de um medicamento altamente especializado.

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH):*

Em dezembro de 2019, o CADTH recomendou o uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR de acordo com os seguintes critérios de início e descontinuação do tratamento:

- Critérios de início de tratamento:
 - Diagnóstico genético confirmado de PAF-TTR.
 - Pacientes sintomáticos com neuropatia em estágio inicial, definida como deficiência de polineuropatia, estágio 1 a $\leq$ IIIB, ou PAF-TTR estágio 1 ou 2; não apresente sintomas graves de insuficiência cardíaca e sem transplante hepático prévio.
 - Inotersena não deve ser utilizado em combinação com outros medicamentos interferentes com ácido ribonucleico ou com estabilizadores da proteína TTR utilizados no tratamento da PAF-TTR.
- Critérios de descontinuação do tratamento:
 - Uma avaliação inicial da resposta ao tratamento deve ocorrer nove meses após o início do tratamento. Posteriormente, os pacientes devem ser avaliados pelo menos a cada seis meses para determinar se eles se beneficiariam com o tratamento continuado com inotersena.
 - O tratamento com inotersena deve ser interrompido para pacientes que estão permanentemente acamados e dependentes de assistência para atividades básicas da vida diária, ou recebendo cuidados no final da vida.

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBS)*

A tecnologia inotersena para o tratamento de pacientes com PAF-TTR não foi avaliada pelo PBS até a data da consulta no sítio eletrônico da agência.

- *Scottish Medicines Consortium (SMC):*

O SMC publicou, em julho de 2019, recomendou o uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR estágios 1 e 2, mediante acordo comercial com o fabricante. A agência levou em consideração para essa decisão a eficácia do tratamento, com melhora na qualidade de vida e mobilidade.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (TTR) em pacientes adultos não atendidos pela terapia com estabilizador da proteína TTR disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

A busca foi realizada no dia 16 de maio de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

I. ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | transthyretin familial amyloid polyneuropathy | Phase 2, 3, 4; e

II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Familiar amyloid neuropathy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se três tecnologias para compor o esquema terapêutico da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (Quadro 9).

Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para população em análise
Eplontersena	Inibidor de transtirretina; Inibidor do gene <i>TTR</i> ; Inibidor da deposição de proteína amiloide	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Patisirana	Inibidor do gene <i>TTR</i> ; Inibidor da deposição de proteína amiloide	Intravenosa	Fase 3	Anvisa Registrado (2020) EMA e FDA Registrado (2018)
Vutrisirana	Inibidor do gene <i>TTR</i>	Subcutânea	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 16/05/2022.**

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

O eplontersena é um oligonucleotídeo *antisense* inibidor de transtirretina, do gene *TTR* e da deposição de proteína amiloide, que está em fase 3 de pesquisa clínica para o potencial tratamento das alimoidoses relacionadas à transtirretina, incluindo a polineuropatia amiloidótica familiar (26). O estudo NCT04136184 é um ensaio clínico randomizado que está comparando a eficácia e segurança do eplontersena comparado ao inotersena, a previsão de conclusão desse estudo é para o início de 2024 (27). Até a última atualização desta seção, o medicamento ainda não estava registrado em nenhuma das agências pesquisadas (28-30).

O patisirana é uma nanopartícula lipídica carreadora de um RNA de interferência (siRNA) que tem como alvo TTR-RNAm específicos e age inibindo a produção hepática de TTR mutante e não mutante (31). Esse medicamento já possui registro na Anvisa e está indicado para o tratamento de adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose hATTR) com polineuropatia em estágio 1 ou 2 (29). O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e a *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH) recomendam o uso do patisirana conforme indicação em bula de cada país e mediante acordos comerciais (32,33).

O vutrisirana também é uma nanopartícula lipídica carreadora de um RNA de interferência (siRNA), desenvolvida para o potencial tratamento subcutâneo e trimestral das amiloidoses hereditária e de tipo selvagem mediada por transtirretina (26). Os estudos clínicos de fase 3 conduzidos com esse medicamento estão ativos e têm previsão de conclusão para a partir de 2025 (27).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta análise, a evidência disponível sobre eficácia e segurança de inotersena no tratamento de PAF-TTR é baseada em ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. 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 polinueropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina.

O estudo demonstra que o perfil de segurança do inotersena foi semelhante ao placebo, que houve redução e estabilização nas escalas analisadas que avaliam a qualidade de vida e os sinais neurológicos dos pacientes, por volta da 13ª semana os pacientes tratados com inotersena, apresentaram uma redução de aproximadamente 60% de redução nos níveis plasmáticos, que foram mantidos estáveis até o fim do período de tratamento.

Foram relatadas cinco mortes durante o principal estudo, além de glomerulonefrite, proteinúria clinicamente significativa, diminuição no número de plaquetas e trombocitopenia, outros eventos adversos com incidência maior de 10% em um dos grupos e incidência pelo menos duas vezes maior no grupo inotersena que incluíram náusea, pirexia, calafrios, vômito, anemia, trombocitopenia e diminuição da contagem plaquetária, foi observada, tendo como limitação

a exclusão de pacientes com doença em estágio terminal e poder insuficiente para medir os efeitos do tratamento com inotersena na cardiomiopatia.

Na avaliação econômica, foi realizada uma ACE, empregando-se um modelo de Markov para acompanhar os pacientes com PAF-TTR. De acordo com a análise apresentada, o uso de inotersena resultaria em ganhos em AVAQ e AVG a partir de custo incremental de, respectivamente, R\$ 3.722.451 e R\$ 10.399.114 por unidade de benefício incremental por paciente em um horizonte temporal *lifetime* de 100 anos. Uma limitação importante foi identificada, que é em relação ao acompanhamento que esses pacientes devem ter durante o uso do inotersena e a projeção de uso de inotersena para a vida toda, utilizando um horizonte temporal de até 100 anos, considerando que a expectativa de vida do brasileiro é de 85 anos.

A AIO foi estimada em um cenário base e dois alternativos para análise de sensibilidade, em um horizonte temporal de 5 anos. O cenário base representou um impacto orçamentário de R\$ 240.915.518 no primeiro ano de incorporação do uso do inotersena e um acumulado de R\$ 1.345.567.841 em cinco anos. No primeiro cenário alternativo, onde foi considerado a inclusão de pacientes apenas em estágio 1 da doença e não respondedores a tafamidis meglumina, o impacto seria de R\$ 112.141.253 no primeiro ano e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 613.056.462. Já no segundo cenário alternativo, onde foi considerado a inclusão de pacientes apenas em estágio 2 da doença, o impacto resultante seria de aproximadamente R\$ 128.774.265 no primeiro ano e um total acumulado, em cinco anos, de R\$ 732.511.380, após a incorporação do uso do medicamento. Como não existem dados epidemiológicos robustos sobre a prevalência e incidência da PAF-TTR no Brasil, ou no mundo, as estimativas adotadas podem ter subestimado o impacto orçamentário.

11. 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, 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 em: <https://www.youtube.com/watch?v=DiElrbaZduk>

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do plenário presentes na 110ª reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 07 de julho de 2022, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS de Inotersena nonadecassódica para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes em estágio 2 ou em pacientes não respondedores a tafamidis meglumina em estágio 1.

Os membros do plenário concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara deve ser considerada a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário da tecnologia.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 49/2022 foi realizada entre os dias 21/07/2022 a 09/08/2022. Foram recebidas 524 contribuições, sendo 115 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 437 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com

uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas um total de 115 contribuições no formulário técnico-científico, 114 (99%) expressaram “Eu acho que deve ser incorporado no SUS”, 11 (9,5%) apresentaram contribuições não vazias para esse aspecto, 44 (38,2%) contribuições não vazias para evidências clínicas, 30 (26,1%) contribuições não vazias para avaliação econômica, 20 (17,4%) contribuições não vazias para análise de impacto orçamentário e 18 (15,7%) contribuições não vazias para outros aspectos além dos citados. As contribuições não vazias são aquelas que apresentavam algum argumento, sendo consideradas vazias, entre outros exemplos, as realmente vazias ou ainda com respostas do tipo “Sim”, “Não”, “Vide Anexo”. Todas as contribuições consideradas não vazias foram analisadas.

Dentre todas as contribuições técnico-científicas, 18 participantes afirmaram ter enviado anexos para complementar a contribuições; contudo foram identificados 72 documentos anexados nesta seção. Apesar dos números, a leitura das contribuições textuais mostra que a maioria das contribuições foi expressões das opiniões dos participantes e artigos e por isso não serão sintetizadas e analisadas nesta seção de contribuições técnico-científicas e, quando relevante, serão apresentadas na seção de experiência.

Ressalta-se que dentre as 115 contribuições recebidas sete (6,1%) apresentavam contribuições referentes a outra consulta pública que estava aberta no mesmo período que a do uso de inotersena para PAF-TTR. Dentre essas contribuições, seis eram contribuições realizadas por profissionais de saúde e uma por organização da sociedade civil, e houve dois documentos anexados referentes a outro tema.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes a maioria das contribuições técnico-científicas (n=103) foram de pessoas físicas, em geral, de familiar, amigo ou cuidador de paciente. Outras três contribuições foram de organizações da sociedade civil. Os detalhes podem ser observados na tabela 8.

Tabela 8. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 49/2022, de acordo com a origem

Origem das contribuições	Número absoluto (%) (n=115)
Paciente	10 (9,2%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	30 (27,8%)
Profissional de saúde	50 (46,3%)
Interessados no tema	13 (12%)
Organização da sociedade civil	4 (3,7%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (1%)

Evidências clínicas

Entre as 42 contribuições que argumentaram acerca da evidência clínica da tecnologia avaliada, citaram os benefícios clínicos do uso de Inotersena por meio de relatos além de mencionarem o impacto na sobrevida dos pacientes, melhora ou estabilização da progressão da doença. Em relação à recomendação preliminar da Conitec, foram levantadas argumentações sobre a importância da incorporação da tecnologia visto que o tratamento para estágio 2 da doença estão sem opção de tratamento via o SUS, destacam-se as citações:

“Possuo hoje uma paciente em uso do medicamento que vinha progredindo na ausência do tratamento e, após o início do seu uso não só estabilizou a progressão como também apresentou melhora de alguns aspectos funcionais e de qualidade de vida.” Profissional de saúde.

“O estudo “Inotersen Treatment for Patients whit Hereditary Transhyretin Amyloidosis” publicado no NEJM em julho de 2018 evidenciou melhora no curso da doença e da qualidade de vida.” Profissional de saúde.

“Inotersena foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, de 15 meses de fase 2/3 (NEURO-TTR). Pacientes do grupo inotersena se deterioraram significativamente mais lentamente nas medidas funcionais e de qualidade de vida em comparação com o grupo placebo.” Interessado no tema.

“O inotersen é um medicamento com eficácia comprovada em retardar a progressão da doença, com melhora em escores neurológicos e em qualidade de

vida. É indicado para estágio 1 e 2 de doença, preenchendo a lacuna atual no tratamento de indivíduos com amiloidose.” Profissional de saúde.

“A literatura indica que inotersen melhora ou estabiliza a polineuropatia a longo prazo, aumenta a qualidade de vida e a sobrevida. Os benefícios descritos foram independentes do tipo de variante patogênica do TTR, do estágio da doença e do grau de cardiopatia.” Profissional de saúde.

“Protocolo atual para tratamento da amiloidose permite apenas o uso do Tafamidis para a fase 1, logo os pacientes na fase 2 e a fase 3 da doença e o que possuem reações adversas ao Tafamidis não possuem medicação para tratamento, via SUS. ” Profissional de saúde.

“Evidências clínicas para este medicamentos não temos, pois ela nunca usou. Mas o tratamento disponível, tafamidis, não apresenta melhoras significativas e nem a paralisação da doença. ” Familiar, amigo ou cuidador.

“Temos conhecimento por meio de estudos clinicos dos benefícios do uso do inotersana e também de alguns pacientes que conseguiram judicialmente obtendo melhor qualidade de vida. ” Paciente.

A seguir são analisadas contribuições de evidência clínica enviadas pela empresa demandante, em que cabem argumentação técnica da SE da Conitec.

Trecho de documento técnico da PTC Farmacêutica, sobre a “segurança e a efetividade do medicamento” [...]
“recém-publicado estudo de extensão (OLE) da inotersena com dados de eficácia e segurança de longo prazo. (2) Foi observado que o uso da inotersena por pelo menos 3 anos (exposição máxima de 6,2 anos) retardou a progressão da polineuropatia associada à transtirretina e manteve a qualidade de vida dos pacientes. O estudo OLE avaliou uma coorte de pacientes norte americanos e europeuApres, demonstrando uma progressão da polineuropatia substancialmente atrasada em pacientes tratados com a inotersena versus a história natural da doença.

“Conforme descrito no estudo inicial NEURO-TTR, (4) o monitoramento de rotina adequado (contagem de plaquetas, enzimas hepáticas, taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), relação proteína/creatinina na urina (UPCR)) permite gerenciar, de forma eficaz, o risco de eventos adversos. Dados do estudo de longo prazo (de até 6,2 anos) reforçam o sucesso do monitoramento de rotina adequado em reduzir os riscos e mostram que, durante o período, não foi observada qualquer preocupação nova de segurança ou toxicidade associada à inotersena.”

“Para refletir a realidade brasileira, Waddington-Cruz M e colaboradores, apresentaram o poster “REAL-WORLD EXPERIENCE WITH INOTERSEN AT CEPARM” no Congresso da Sociedade dos Nervos Periféricos (PNS) em maio de 2022.(3)

O estudo avaliou de forma descritiva, pacientes brasileiros que completaram os estudos pivotais da inotersena e continuaram no programa pós-estudo (lonis 420915-CS2 e CS3), tendo como principal objetivo avaliar a progressão da doença usando medidas padrão da prática diária do principal centro de paramiloidose brasileiro (CEPARM Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello).(3) Como principais achados, os autores mencionam que a função neurológica baseada em NIS e PND foi preservada durante esse período na maioria dos casos, assim como a funcionalidade (KPS), aspectos nutricionais e cardíacos dos pacientes, que nenhum novo sinal de segurança foi observado durante a avaliação e que, com base nesses dados, foi possível concluir que o tratamento com a inotersena foi bem tolerado e eficaz para os pacientes durante esse período de 12 meses de PSDS (Post Study Drug Supply - Programa de Acesso Pós-Estudo), de acordo com os resultados do estudo de fase 3.”

Após análise da referência citada neste trecho do documento cabem os seguintes esclarecimentos:

Este estudo é um estudo de extensão do NEURO-TTR. Após análise do estudo sugerido, a SE salienta que o estudo apresenta dados adicionais de segurança a exposição a longo prazo à inotersena que resultou em eficácia continuada após 2 anos sem preocupações ou sinais de aumento da toxicidade por até 5 anos de exposição cumulativa ao uso de inotersena, assim como o estudo de extensão citado neste relatório.

- Esses estudos apresentam limitações por ser um estudo observacional post-hoc tais como a não realização das análises estatísticas e, portanto, os resultados são apenas qualitativos além de ser um estudo aberto e sem controle de placebo.
- O pôster apresentado foi lido e ponderado, apresenta dados relevantes, entretanto ele não é incluído neste relatório por não atender aos critérios de elegibilidade dos estudos.

Avaliação econômica

Foram recebidas 30 contribuições sobre a análise econômica, a maioria das contribuições destacou que a tecnologia em caso de incorporação diminuirá a demanda de judicialização e sobre o alto custo do medicamento, conforme exemplos a seguir:

“Os pacientes Continuarão buscando seus direitos através da justiça, enquanto com a incorporação o Giverno poderá comprar com descontos. ” Interessado no tema.

“Economicamente é inviável a obtenção deste medicamento por cidadãos brasileiros devido ao altíssimo custo dos medicamentos para amiloidose. ” Paciente.

“Acredito que o alto custo do medicamento possa ser compensado pela eficácia do tratamento, reduzindo custos relacionados a complicações da PAF, reduzindo a necessidade de afastamento precoce de atividades laborais devido a incapacidade acarretada pela doença.” Profissional de saúde.

“Os pacientes portadores da amiloidose TTR atualmente não possuem uma alternativa disponível no SUS para casos de falha ao tafamidis. Isso gera uma enorme demanda por judicialização e burocracias, o que gera demandas econômicas ao Estado, que também devem ser levadas em consideração.” Profissional de saúde.

A seguir são descritas as objeções enviadas pela empresa demandante.

Trecho de documento técnico da PTC Farmacêutica, sobre “Esclarecimentos sobre o horizonte temporal do modelo”: [...] “Um aspecto levantado foi a questão do uso de horizonte temporal de ‘tempo de vida’ (lifetime), com censura em 100 anos. 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). Para indivíduos vivos aos 32 anos de idade, sem PAF-TTR, a sua sobrevida mediana será de 81 anos de idade. Para indivíduos com PAF-TTR em estágio 1, a sobrevida mediana será até os 73 anos de idade (com 15% apenas sobrevivendo até os 85 anos), para o estágio 2 a expectativa de vida será de 71 anos de idade, e para o estágio 3, de apenas 54 anos de idade. Entendemos que essa dinâmica adequadamente representa a sobrevida de pacientes com PAF-TTR, ajustada para as tábuas de mortalidade nacionais”.

A SE agradece pelos esclarecimentos os quais já tinham sido salientados e respondidos pelos técnicos durante a apresentação na 110ª reunião da Plenária da CONITEC.

Trecho de documento técnico da PTC Farmacêutica, sobre “Esclarecimentos sobre as probabilidades de transição de estágio”: [...] “Em relação à progressão entre estágios é importante salientar que a tendência média dos pacientes é de progressão, com a probabilidade de evolução entre estágios sendo superior a probabilidade de permanência em cada estágio. Essas probabilidades foram observadas a partir do estudo NEUROTTR, (4) tendo sido utilizadas na avaliação realizada pelo NICE para a incorporação da inotersena no NHS. Abaixo, apresentamos os dados brutos de onde foram derivadas as referidas probabilidades. Entendemos que consiste em uma limitação inerente ao método a extrapolação desses resultados, que são limitados a um período de 66 semanas no estudo; contudo, dados do estudo de extensão OLE mostram resposta sustentada com o medicamento mesmo considerando um período de até 6,2 anos de acompanhamento.”

Tabela 9. Progressão clínica com o uso da inotersena apresentado pelo demandante

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: Dados internos IONIS – valores utilizados na submissão NICE – UK. Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Tabela 10. Progressão clínica com cuidados usuais apresentado pelo demandante

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: Dados internos IONIS – valores utilizados na submissão NICE – UK. Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

A SE da Conitec agradece por esclarecer os dados não publicados sobre as probabilidades de transição de estágio utilizado no modelo econômico.

Trecho de documento técnico da PTC Farmacêutica, sobre “Considerações em relação ao preço do medicamento e proposta financeira”: [...] “Na proposta inicial, submetemos o pedido de incorporação com o valor integral do medicamento, o qual consistia em R\$ 147.304,94 (caixa com 4 seringas), assumindo o PMVG 18% com a referência de janeiro de 2022. É importante salientar que, a partir do dia 01 de abril de 2022, houve reajuste no preço dos medicamentos em 10,89%, conforme autorizado pela CMED. Assim, o preço PMVG 18% de referência da inotersena passou a ser de R\$ 163.346,44 (caixa com 4 seringas). (1)

A proposta atual consiste em um desconto de 23% (vinte e três por cento) sobre o PMVG 18% atual (lista CMED referente ao mês de agosto de 2022). ”

- Custo de R\$ 125.776,76 (caixa com 4 seringas), já aplicado o desconto de 23% sob o PMVG18% concedido pela PTC Farmacêutica do Brasil.

- Custo de R\$ 89.617,49 (caixa com 4 seringas), já aplicado o desconto de 23% sob o PMVG sem imposto concedido pela PTC, por meio de importação direta caso optado pelo Ministério da saúde, com custeio de despesas pela PTC Farmacêutica do Brasil LTDA.

- Garantia de manutenção do programa de acompanhamento e suporte ao paciente, sem ônus para o sistema público de saúde, enquanto o paciente estiver tratando com o TEGSEDI® (inotersena).

Tabela 11. Novo preço proposto para incorporação de Tegsedi® (inotersena)

Apresentação	Cenário	Valor
Inotersena 284mg/1,5 ml (quatro seringas)	Valor atual - PMVG 18%	R\$ 163.346,44 ^{a,b}
	Valor proposto para incorporação com 23% de desconto.	R\$ 125.776,76 ^b
	Valor proposto para incorporação para importação direta (PMVG sem imposto) e com 23% de desconto.	R\$ 89.617,49 ^c

^a O valor prévio, de R\$ 147.304,94 era referente à tabela CMED vigente no momento da submissão do dossiê, tendo sido reajustada em abril de 2022 conforme ajuste anual concedido pela CMED. (Referência lista CMED agosto/2022). (1)

^b Por transparência, o preço correspondente com impostos (PIS, COFINS e ICMS18%) para medicamento nacionalizado é de R\$ 163.346,44. Com aplicação do desconto de 23% sobre o PMVG 18%, ofertado pela PTC Farmacêutica do Brasil, o valor da inotersena passará a ser R\$ 125.776,76.

^c O valor proposto é válido na modalidade de importação direta, a exemplo do que ocorre em compras com outros medicamentos pelo DLOG/SE, incluindo o próprio tafamidis meglumina. 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 e implementação do desconto fornecido pela companhia. Todos os custos logísticos e aduaneiros serão custeados pela PTC.

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante

“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 programa de suporte ao paciente e monitorização do tratamento., 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; ”

Trecho de documento técnico da PTC Farmacêutica, sobre “Novas estimativas das razões de custo-utilidade incrementais. ” [...] “Em relação às estimativas de custo-efetividade, considerando o custo ofertado do medicamento com o PMVG 18% - o desconto ofertado de 23% (R\$ 125.776,76), atualizamos a Razão de custo efetividade incremental (RCEI). Assim o custo por AVAQ do tratamento com a inotersena ficaria nesse cenário definido como R\$ 3.069.297 (tabela 12). No caso, de que o Ministério da Saúde opte pela importação direta do medicamento, ou seja medicamentos com o custo do PMVG sem imposto + oferta de desconto de 23% da PTC (R\$ 89.617,49), a RCEI seria a apresentada abaixo (tabela 13). Assim, o custo por AVAQ do tratamento com a inotersena ficou definido em R\$ 2.185.549,00.”

Tabela 12. Razão de custo efetividade incremental (Cenário nacionalizado – PMVG 18% - 23% de desconto)

Cenário	Intervenção	Custos	Custo incremental	Efetividade	Ef. Incr	RCEI/AVAQ
Estágio 1 e 2	C. usuais	R\$ 31.293	R\$ 20.835.012	1,76	6,56 AVAQ	R\$ 3.177.758/AVAQ
	Inotersena	R\$ 20.866.305		8,31		

Estágio 1	C. usuais	R\$ 30.433		2,38		
	Inotersena	R\$ 22.191.983	R\$ 22.161.550	9,06	6,68 AVAQ	R\$ 3.318.060/AVAQ
Estágio 2	C. usuais	R\$ 31.935		1,29		
	Inotersena	R\$ 19.874.364	R\$ 19.842.429	7,76	6,46 AVAQ	R\$ 3.069.297/AVAQ

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante

Tabela 13. Razão de custo efetividade incremental (Cenário importação direta – PMVG sem imposto -23% de desconto)

Cenário	Intervenção	Custos	Custo incremental	Efetividade	Ef. Incr	RCEI/AVAQ
Estágio 1 e 2	C. usuais	R\$ 31.293		1,76		
	Inotersena	R\$ 14.867.888	R\$ 14.836.595	8,31	6,56 AVAQ	R\$ 2.262.879/AVAQ
Estágio 1	C. usuais	R\$ 30.433		2,38		
	Inotersena	R\$ 15.812.475	R\$ 15.782.042	9,06	6,68 AVAQ	R\$ 2.362.911/AVAQ
Estágio 2	C. usuais	R\$ 31.935		1,29		
	Inotersena	R\$ 14.161.099	R\$ 14.129.164	7,76	6,46 AVAQ	R\$ 2.185.549/AVAQ

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante

Impacto orçamentário

Dentre as 23 contribuições, a maioria das contribuições destacou que a tecnologia em caso de incorporação reduziria o impacto no orçamento pois os pacientes portadores de PAF-TTR apresentam melhor qualidade de vida com consequente redução de hospitalização, além da redução de processos de judicialização.

“Os pacientes apresentarão melhor qualidade de vida e menos morbidade com menos internacao e menos custos para o governo.” Profissional de saúde.

“Paciente que evoluem para fase 3 necessitam de internamentos por cardiopatia, cirrose, insuficiência renal e demais complicações em leitos de UTI, gerando impacto financeiro importante ao SUS. Com tratamento adequado na fase 2 e nos pacientes refratários na fase 1, estes custos são reduzidos.” Interessado no tema.

“É necessario diminuir custos com judicialização de medicamentos. Isso somente pode ser resolvido inserindo o tratamento no SUS” Profissional de saúde.

“A Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo atende 1 ação judicial referente ao medicamento Inotersena. O consumo anual desta demanda é de 48 unidades com um custo de R\$ 1.767.658,56.” Profissional de saúde (Coordenadoria de assistência farmacêutica).

A seguir são descritas as objeções enviadas pela empresa demandante.

Trecho de documento técnico da PTC Farmacêutica, sobre “Incertezas sobre a epidemiologia da PAF-TTR e seus efeitos sobre o modelo de análise de impacto orçamentário; ”[...] “foram considerados dados da literatura bem como dados de mundo real obtidos através do sistema de informática do SUS (DATASUS) para a definição da população elegível. Tal avaliação visou refletir de forma concisa a realidade da doença na população brasileira. Todos os principais estudos que mencionavam dados de prevalência e incidência da PAF-TTR sobre a população brasileira, foram descritos e utilizados. A taxa de penetração de mercado de pacientes com PAF-TTR considera a correlação entre a estimativa fornecida pelo fabricante de tafamidis meglumina à CONITEC versus os dados de utilização de vida real retirados do DATASUS, demonstrando claramente que o número de pacientes que entrou em tratamento nunca alcançou a expectativa informada pelo fabricante em nenhum dos 3 anos e meio pós incorporação no SUS, ficando sempre abaixo do estimado. Com a estimativa realista desenhada para inotersena foi possível mitigar os equívocos cometidos para o tafamidis e demonstrar uma maior assertividade.

a) Justificativa para a taxa de adoção no estágio II, variando de 40% no primeiro ano até 80% no segundo ano: [...] “Para esta estimativa, nos baseamos nos dados disponíveis para a adoção do tafamidis no SUS para o estágio I, através do DATASUS. Assim, para o estágio II, assumimos que a incorporação 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. Reavaliemos o nosso pressuposto do modelo com os dados mais recentes e, ao final de 12 meses (setembro/20), a adoção do tafamidis foi de 30,9%. Ao final de 24 meses foi de 49,1%, e ao final de 30 meses, foi de 62,3%. O cálculo de adoção foi baseado nos dados do DATASUS, apresentado no dossiê de incorporação da inotersena à CONITEC. Foi utilizado o número total de pacientes que iniciaram o uso do tafamidis, não sendo excluídos os pacientes que descontinuaram o tratamento.

Em relação ao estágio 1 da doença, consideramos que 90% dos pacientes que interrompem o tratamento com tafamidis por ineficácia utilizariam o tratamento com inotersena. Esse número consiste em um parâmetro empírico definido junto a especialistas que entendem que a maioria dos pacientes que interrompem por falta de efetividade do tafamidis irão prontamente iniciar com a inotersena caso esteja disponível no SUS, contudo esse número dificilmente chegaria a 100% devido ao esquema posológico, perfil de eventos adversos, preferências do paciente e do médico assistente, entre outros.

b) Atualização da análise de impacto orçamentário: [...] “Em relação à análise do impacto orçamentário, conforme apresentado anteriormente, entendemos como adequados os parâmetros epidemiológicos utilizados, em especial utilizando as informações disponíveis sobre a incorporação do tafamidis como parâmetro. Assim, realizamos a análise de impacto orçamentário modificando os seguintes aspectos:

- Considerando o horizonte temporal de 2023 a 2027 (ante a 2022 a 2026 na análise prévia)
- Uso do novo preço proposto com desconto adicional de 23%, R\$ 125.776,76 por embalagem com 4 seringas da inotersena.

Tabela 14. Custos relacionados à intervenção.

Item	Descrição	Parâmetro Nacionalizado	Parâmetro Importação Direta ^c
TEGSEDI® (inotersena) solução 284mg/1,5 ml ^a	Tratamento pelo ciclo (4 semanas), consistindo em quatro seringas (aplicação domiciliar).	PMVG 18% atual R\$ 163.346,44	PMVG sem imposto atual R\$ 116.386,35
TEGSEDI® (inotersena) solução 284mg/1,5 ml^a	Tratamento pelo ciclo (4 semanas), consistindo em quatro seringas (aplicação domiciliar).	PMVG 18% - 23% R\$ 125.776,76	PMVG sem imposto - 23% R\$ 89.617,49
Retinol + Colecalciferol 3000U + 800U/ml. Três frascos de 10ml ^b	Suplementação com 3000UI de vitamina A (retinol) diariamente.	R\$ 8,16	R\$ 8,16
Total custos direto da intervenção (ciclo mensal)	TEGSEDI® (inotersena) (4 seringas) + Vitamina A	R\$125.784,92	R\$89.625,65
Total custos direto da intervenção (por dose)	TEGSEDI® (inotersena) (4 seringas) + Vitamina A	R\$31.446,23	R\$ 22.406,41 ^c

^aPreço proposto para incorporação, ICMS 18%.

^bBanco de preços em saúde

^cO valor mencionado para importação direta é uma estimativa considerando o PMVG sem imposto da lista CMED caso o Ministério da Saúde opte por essa modalidade (aproximadamente menos 29%). O custeio de despesas será realizado pela PTC Farmacêutica do Brasil.

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante

Após análise da tabela 13 apresentada pelo demandante sobre os novos custos relacionados a incorporação da tecnologia, a SE ressalta que a apresentação da última linha é referente a uma seringa e não há quatro como colocado e que o valor referente a uma seringa adicionado o custo de vitamina A é de R\$ 31.452,35 com PMVG 18% e desconto de 23% e de R\$ 22.420,03 no caso de importação direta e com a aplicação do desconto de 23%

Tabela 15. Estimativas populacionais consideradas no modelo de impacto orçamentário.

Parâmetro	Estimativa	2022	2023	2024	2025	2026	2027
População Brasil	-	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234
Pacientes com PAF-TTR (p/100.000)	1,37	2.943	2.963	2.982	3.001	3.018	3.035
Diagnosticados	35%	1.030	1.037	1.044	1.050	1.056	1.062
Estágio 1	71%	731	736	741	746	750	754
Estágio 2 (elegível a inotersena)	19%	196	197	198	200	201	202
Estágio 3	10%	103	104	104	105	106	106
Em uso de tafamidis	50% a 100%	366	442	519	597	675	754
Falha ao tafamidis (elegível a inotersena)*	20%	NA	73	88	104	119	135
Elegíveis para o uso da inotersena (população alvo)	-	-	270	287	303	320	337

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante

Tabela 16. Taxas de adoção do uso de inotersena

Taxa de adoção inotersena	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Tafamidis - Estágio 1 (início do tratamento)	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Inotersena - Estágio 1 (pós falha tafamidis)	-	90%	90%	90%	90%	90%
Inotersena - Estágio 2 (início do tratamento)	-	40%	50%	60%	70%	80%

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante

Apresentamos as estimativas para impacto orçamentário da população total considerando o produto nacionalizado e o produto disponibilizado por importação direta.

Tabela 17. Impacto orçamentário - população total (Produto nacionalizado: PMVG18% -23% via importação direta: PMVG sem imposto – 23%)

Total	2023	2024	2025	2026	2027
Elegíveis a inotersena	270	287	303	320	337
Entrantes por ano (inotersena)	145	34	34	35	35
Descontinuações (inotersena)	32	25	24	24	24
Pacientes em uso inotersena (início do ano)	145	145	153	162	172
Pacientes em uso inotersena (final do ano)	113	120	129	138	148
Pacientes em uso inotersena (média estimada)	127	132	140	150	159
Doses de inotersena utilizadas	6.587	6.838	7.286	7.776	8.272
Impacto orçamentário (Produto nacionalizado: PMVG18%-23%)	R\$207.136.315	R\$215.029.318	R\$ 229.117.229	R\$ 244.525.882	R\$ 260.123.212
Total em cinco anos (2023-2027)					R\$ 1.155.931.957
Impacto orçamentário (Produto via importação: PMVG 0%-23%)	R\$147.591.038,31	R\$153.215.047,82	R\$163.253.120,56	R\$174.232.262,63	R\$185.345.843,17
Total em cinco anos (2023-2027)					R\$823.637.312,49

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante

Abaixo detalhamos, apenas para conhecimento e transparência do cálculo realizado para compor a indicação proposta para a incorporação da inotersena, os resultados do impacto orçamentário por estágios da doença, pacientes que não respondem à terapia atualmente disponível no SUS em estágio 1 com o produto nacionalizado (PMVG18% - o desconto de 23% ofertado) e com o produto através da importação direta.

Tabela 18. Impacto orçamentário - Não respondedores em Estágio 1.

População estágio 1	2023	2024	2025	2026	2027
---------------------	------	------	------	------	------

Elegíveis a inotersena	73	88	104	119	135
Entrantes por ano (inotersena)	66	14	14	14	14
Descontinuações (inotersena)	13	10	10	10	10
Pacientes em uso inotersena (início do ano)	66	66	69	73	76
Pacientes em uso inotersena (final do ano)	53	56	59	63	66
Pacientes em uso inotersena (média estimada)	59	61	64	67	71
Doses de inotersena utilizadas	3.067	3.159	3.322	3.506	3.697
Impacto orçamentário (Produto nacionalizado: PMVG18%-23%)	R\$96.445.586,49	R\$99.338.639,62	R\$104.464.375,06	R\$110.250.481,33	R\$116.256.711,20
Total em cinco anos (2023-2027)					R\$526.775.793,70
Impacto orçamentário (Produto via importação: PMVG 0%-23%)	R\$68.720.466,75	R\$70.781.856,69	R\$74.434.101,91	R\$78.556.881,79	R\$82.836.506,55
Total em cinco anos (2023-2027)					R\$375.329.813,69

A seguir o detalhamento do impacto orçamentário para a população do estágio 2 com o produto nacionalizado (PMVG18% - o desconto de 23% ofertado pela PTC) e com o produto através da importação direta (PMVG sem imposto - 23% de desconto).

Tabela 19. Impacto orçamentário - Estágio 2.

População estágio 2	2023	2024	2025	2026	2027
Elegíveis a inotersena	197	198	200	201	202
Entrantes por ano (inotersena)	79	20	21	21	21
Descontinuações (inotersena)	20	14	14	14	14
Pacientes em uso inotersena (início do ano)	79	79	84	90	96
Pacientes em uso inotersena (final do ano)	59	64	70	76	81
Pacientes em uso inotersena (média estimada)	68	71	76	82	88
Doses de inotersena utilizadas	3.520	3.679	3.965	4.270	4.575
Impacto orçamentário (Produto nacionalizado: PMVG18%-23%)	R\$110.690.728,54	R\$115.690.679,07	R\$124.684.300,76	R\$134.275.400,82	R\$143.866.500,88
Total em cinco anos (2023-2027)					R\$629.207.610,07

Impacto orçamentário (Produto via importação: PMVG 0%-23%)	R\$78.870.571,56	R\$82.433.191,13	R\$88.841.425,07	R\$95.675.380,84	R\$102.509.336,62
Total em cinco anos (2023-2027)					R\$448.329.905,21

Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

A maioria das contribuições enviadas via formulário técnico-científico (n=107) discordaram da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação da tecnologia. Dentre as principais argumentações para a discordância estavam:

“Existe necessidade médica não atendida de pacientes que não respondem a tafamidis e estágio 2. Eles merecem essa nova tecnologia para ter qualidade de vida, todos têm direitos iguais perante a constituinte.” Interessado no tema.

“Atualmente só é disponibilizado O Tafamides para pacientes em fase I da doença. Para os pacientes que progridem ou que não respondem a essa droga, não tem outro tratamento medicamentoso disponível” Familiar, amigo ou cuidador.

“Porque eu conheço pessoas que tem a doença que evoluíram o estágio e precisam da medicação e não tem no SUS. A única medicação disponível no SUS não atende o estágio no qual o paciente se encontra.” Familiar, amigo ou cuidador.

“A Polineuropatia Amiloidótica familiar é uma doença progressiva que pode levar a morte se não for diagnosticada a tempo, Além disso, faz se necessário uma medicação que impeça que a doença progrida. Hoje só temos uma medicação incorporada ao SUS, necessitamos com urgência de outras medicações.” Paciente.

“Mais uma vez os portadores de amiloidose hereditária TTR tem seu direito à saúde negado, colocando o Brasil em situação vergonhosa comparado a outros onde essa doença nem é endêmica. A ABPAR lamenta profundamente a falta de comprometimento c/ as vidas que se perdem por essa decisão. Como associação que somos, podemos relatar muitos casos de pacientes que tem acesso a esse tratamento e que hoje nos falam de sua condição de vida melhorada, ao contrário dos que tentam ainda ou que morreram tentando. Vemos casos assim em pessoas de uma mesma família, é possível comparar.” Organização da sociedade civil (ABPAR – Associação Brasileira de Paramiloidose)

A única contribuição a favor da recomendação da Conitec traz a seguinte contribuição.

“Na mesma categoria farmacológica há o Patisiran, já aprovado pela ANVISA, com melhor resposta terapêutica (pacientes com melhora objetiva no mNIS7+ e não só progressão clínica mais lenta que o placebo, além de perfil de efeitos colaterais muito mais seguros.” Profissional de saúde.

Contribuição além dos aspectos citados

Dentre as 18 contribuições, a maioria das contribuições destacou que a tecnologia em caso de incorporação melhoraria a qualidade de vida dos pacientes portadores da doença. Uma contribuição realizada pela Associação Brasileira de Paramiloidose (ABPAR) foi computada, entretanto a SE ressalta que no momento da primeira apreciação do tema pelo plenário da Conitec, a SE não obteve respostas dos médicos procurados para apresentação.

Uma contribuição acerca do programa de suporte ao paciente e monitorização do tratamento ofertado pela empresa, a seguir, são descritas as objeções enviadas pela empresa demandante.

Trecho de documento técnico da PTC Farmacêutica, sobre “Programa de suporte ao paciente e monitorização do tratamento.; “[...] “o demandante oferece gratuitamente através de adesão voluntária, um programa de monitoramento ao tratamento e suporte ao paciente. O programa é chamado de AMAH (Atendimento e Monitoramento em Amiloidose Hereditária) e foi desenhado com a finalidade de contribuir para a eficiência do tratamento, melhora da qualidade de vida e para o monitoramento adequado dos parâmetros de segurança conforme as recomendações da bula brasileira do produto, sem atribuir uma carga extra de serviços no ambiente do SUS. Desta forma, além de contar com a assistência de uma equipe especializada dedicada, presencial e remota, o paciente é beneficiado com o acesso a exames de acompanhamento, com cobertura nacional, que incluem exames de controle para gerenciamento do risco de plaquetopenia e glomerulonefrite, vinculado à terapia.

Importante ressaltar que o programa já está vigente há aproximadamente 3 anos e, no melhor do nosso conhecimento, consta com o cadastro da totalidade dos pacientes prescritos para a terapia. O demandante compromete-se a manter o programa ativo enquanto o medicamento inotersena (TEGSEDI) estiver disponível no SUS, deixando este termo mencionado no contrato de aquisição do medicamento. Esse acordo é importante para garantir ao SUS a continuidade do programa, bem como manter a segurança dos pacientes em tratamento, minimizando o impacto orçamentário, uma vez que a empresa se encarrega do custo gerado pelo serviço.

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 pelo AzimuteMed2, garantindo a proteção à privacidade dos dados dos pacientes. Além disso é importante mencionar que a adesão ao tratamento é realizada de acordo com o médico e paciente, que em contato com a AzimuteMed, solicitam

informações de cadastro e que a PTC Farmacêutica do Brasil é somente a patrocinadora desse programa não tendo interferência nem gerencia das informações coletadas. Os profissionais são contratados pela AzimuteMed 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 em visitas presenciais e remotas, conforme a necessidade e disponibilidade dos pacientes.

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. ”

Figura 8. Monitoramento de contagem de plaquetas e frequência de interações do programa com paciente e médico, de acordo com a classificação

Sinalização	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: documento apresentado pelo demandante.

A SE agradece pelos esclarecimentos acerca do programa de monitoramento dos pacientes que fazem o uso de inotersena.

Estudos anexados ao formulário técnico-científico

Dentre as contribuições supracitadas, 63 anexaram material técnico para análise, todo material foi lido e ponderado, no entanto, este material já fora analisado no relatório ou não correspondia ao escopo de evidência científica (eficácia, efetividade e segurança), ou trazia relato de opinião, relato de caso, imagens ou análises de estudos realizados.

Os estudos anexados nas contribuições do formulário técnico científico estão dispostos no Quadro 10, com motivos de exclusão para análise.

Quadro 10. Material anexado no formulário de contribuições técnico-científicas, durante consulta pública nº70/2021.

Autor	Título	Situação
Benson et al., 2018	Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis	Estudo contemplado nesse relatório.
Coelho et al., 2019	Inotersen preserves or improves quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Análise <i>post hoc</i> .
Karam et al., 2022	Long-term treatment effects of inotersen on health-related quality of life in patients with hATTR amyloidosis with polyneuropathy: Analysis of the open-label extension of the NEURO-TTR trial	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Análise <i>post hoc</i> .
Monteiro et al., 2018	Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy	Não incluído – estudo referente ao comparador e não há intervenção.
Gertz et al., 2019	Inotersen for the treatment of adults with polyneuropathy caused by hereditary transthyretin-mediated amyloidosis	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Revisão Narrativa.
Dasgupta et al., 2020	Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy	Não incluído – estudo não contempla a população estabelecida na PICO e critérios de elegibilidade.
Karam et al., 2022	Factors associated with increased health-related quality-of-life benefits in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy patients treated with inotersen	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Revisão Narrativa.
Brannagan et al., 2020	Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial	Estudo contemplado nesse relatório.
Luigetti et al., 2022	Real-life experience with inotersen in hereditary transthyretin amyloidosis with late-onset phenotype: Data from an early-access program in Italy	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Estudo observacional.
Brannagan et al., 2022	Long-term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: NEURO-TTR open-label extension 3-year update	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Análise <i>post hoc</i> .
Waddington-Cruz et al, 2022	Real-World experience with inotersen at ceparm university hospital. Federal university of rio de janeiro. Brazil	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade - Pôster de Congresso.
Adams et al., 2020	Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Estudo de recomendação.

Spencer Guthrie, 2020	Improvement in Quality of Life in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy and Cardiomyopathy Treated with Inotersen in the Phase 3 Study NEURO-TTR	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Análise post hoc.
Coelho et al., 2013	Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy	Não incluído – estudo referente ao comparador e não há intervenção.
Carroll et al., 2021	Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Revisão Narrativa.
Addison et al., 2021	Recent Advances and Current Dilemmas in the Diagnosis and Management of Transthyretin Cardiac Amyloidosis	Não incluído – estudo não contempla a população estabelecida na PICO e critérios de elegibilidade.
Shah et al., 2021	Recent advances in the pharmacotherapy of TTR amyloidosis of the heart	Não incluído – estudo não contempla a população estabelecida na PICO e critérios de elegibilidade.
Capustin M; Frishman WH., 2021	Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Novel Therapies to Treat This Not-so-rare Cause of Cardiomyopathy	Não incluído – estudo não contempla a população estabelecida na PICO e critérios de elegibilidade.
Sekijima Y., 2021	Hereditary Transthyretin Amyloidosis	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Revisão Narrativa.
Adams et al., 2019	Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Revisão Narrativa.
Ando et al., 2021	Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis	Não incluído – estudo não contempla os critérios de elegibilidade – Diretriz

13.2. Contribuições de experiência e opinião

Síntese da análise das contribuições de experiência e opinião para o resumo executivo do relatório técnico

Dentre as 433⁶ contribuições de experiência e opinião, 430 (99%) participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação do inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em

⁶ Além de experiência e opinião com o medicamento avaliado, no conjunto das contribuições, detectaram-se três registros de experiência e opinião referentes a outras tecnologias, e um registro de teste do formulário. Sendo assim, o conteúdo dessas quatro contribuições não foi considerado no âmbito da análise da Consulta Pública nº 49/2022.

pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina, discordando, portanto, da recomendação preliminar da Conitec. O alto custo da tecnologia em avaliação e a necessidade de oferecer alternativas terapêuticas a pacientes em estágios avançados ou para os casos em que houve falha terapêutica de outros medicamentos foram mencionados, assim como a maior eficácia do inotersena em comparação com o tratamento já disponível. Em relação aos aspectos negativos ou dificuldades, foi central a menção à problemática do acesso. Quanto a outras tecnologias, questões ligadas ao acesso, à ineficácia dos medicamentos, bem como aos efeitos adversos, foram destacadas como aspectos negativos. De todo modo, foi reconhecida a eficácia e os benefícios advindos do seu uso, como o incremento da qualidade e expectativa de vida.

Método de análise dos dados

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 49/2022, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Análise

Foram analisadas 433 contribuições de experiência e opinião, as quais foram recebidas no contexto da Consulta Pública nº 49/2022, aberta pela Conitec entre 21/07/2022 e 09/08/2022, por meio de formulário eletrônico e autoaplicável. Dentro desse espectro, 24 contribuições foram enviadas por pessoa jurídica: 22 (5,1%) por organizações da sociedade civil e duas (0,5%) por empresas. A consulta pública contou com a participação de pacientes (n=79; 18,2%), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n=214; 49,4%), profissionais de saúde (n=36; 8,3%) e interessados no tema (n=80; 18,5%), em sua maioria do sexo feminino (n=256; 59,1%), branca (n=270; 62,4%), com idade entre 25 e 39 anos (n=161; 43,5%), oriundas da região Sudeste (n=272; 73,5%) do país. De todo modo, destaca-se a quantidade significativa de contribuições enviadas por pessoas de 40 a 59 anos (n=133, 36%) e oriundas da região Nordeste (n=56, 15,2%), mais especificamente da Bahia (n=42, 9,7%).

Quadro 11. Caracterização geral dos respondentes (pessoas físicas) que participaram com contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 49/2022

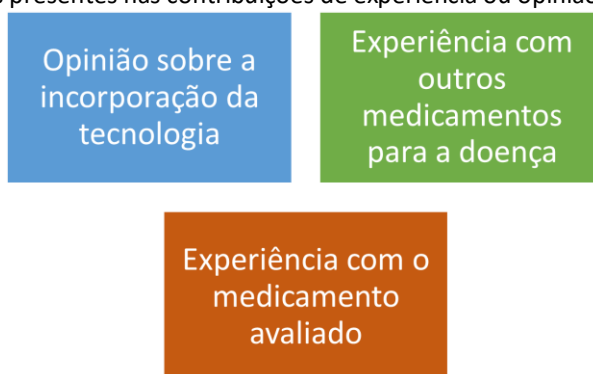
		N	%
Sexo	Feminino	256	59,1%
	Masculino	177	40,9%
Faixa etária (em anos)	menor 18	2	0,5%
	18 a 24	36	9,7%
	25 a 39	161	43,5%
	40 a 59	133	36%
	60 ou mais	38	10,3%

Cor ou etnia	Branca	270	62,4%
	Preta	40	9,3%
	Parda	115	26,5%
	Amarela	8	1,8%
	Indígena	0	0%
Região Brasileira	Norte	7	1,9%
	Nordeste	56	15,2%
	Sul	29	7,8%
	Sudeste	272	73,5%
	Centro-oeste	6	1,6%

Fonte: Conitec, Consulta Pública nº 49/2022.

De modo geral, as contribuições de experiência e opinião dos participantes remeteram-se às três dimensões temáticas centrais presentes na estrutura das questões do formulário, a saber: 1) pontos de vista sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com o medicamento avaliado; e 3) experiência com outros medicamentos para o tratamento da condição de saúde (Figura 9).

Figura 9. Dimensões temáticas presentes nas contribuições de experiência ou opinião à Consulta Pública nº 49/2022.



Fonte: Conitec, Consulta Pública nº 49/2022.

Praticamente todos os respondentes (n=430, 99%) manifestaram-se favoravelmente à incorporação do inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina, discordando, portanto, da recomendação preliminar da Conitec. Foram recebidas três contribuições que se posicionaram contra a incorporação: uma enviada por uma paciente – no entanto, a leitura do teor das demais respostas da respondente indica que ela é favorável à incorporação –, um interessado no tema que não detalhou seu posicionamento (respostas em branco) e uma empresa, que veio comunicar que em breve submeterá uma demanda de outro medicamento para a mesma condição de saúde.

Os argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada no SUS contemplaram algumas dimensões centrais. Uma delas diz respeito ao acesso ao medicamento, o que foi relacionado ao seu alto custo, à necessidade de recorrer ao Poder Judiciário e de realizar deslocamentos para obtê-lo, bem como à própria garantia do direito à saúde. Além disso, a importância de que o SUS disponha de alternativas terapêuticas aos pacientes em estágios avançados da

doença ou nos casos de falha do medicamento atualmente disponível. Destacaram-se ainda a eficácia do medicamento na diminuição da progressão da doença, no incremento da expectativa e da qualidade de vida e em comparação com as opções oferecidas no SUS. Outro tema digno de nota foi a referência ao fato de a polineuropatia amiloidótica familiar ser uma doença genética e hereditária, o que faz com que os pacientes tenham familiares com a doença e um histórico familiar da sua presença (ver Quadro 12).

Quadro 12. Síntese dos argumentos favoráveis à incorporação do inotersena no SUS presentes nas contribuições de experiência e opinião da CP nº 49/2022.

Argumentos favoráveis à incorporação do inotersena		Trechos ilustrativos
Acesso	Alto custo	“Por ser uma medicação de alto custo, e a baixa renda da maioria dos portadores de Amiloidose.” (Paciente) “É um remédio muito caro para qualquer um, não importa classe social. Esperar que brasileiros localizados até as classe média alta paguem por esse remédio é um absurdo.” (Interessado no tema)
	Judicialização	“Hoje os pacientes com a polineuropatia amiloidótica familiar, só tem acesso a medicação por via judicial que, normalmente demanda muito tempo, para paciente é muito constrangedor ter que recorrer judicialmente ao medicamento indicado para o tratamento dele, por equipe médica especializada..” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “Trata se de um medicação de alto custo, que hoje para conseguir tem que ser judicializar, acarretando em prejuízo para o paciente devido a demora para obter a medicação.” (Profissional de saúde)
	Necessidade de deslocamento	“Dificuldade de se locomover para pegar o medicamento” (Paciente)
	Direito à saúde	“Como forma de garantir o direito à saúde para todos os cidadãos brasileiros, é essencial que a medicação seja incorporada ao SUS. É a única forma de garantir uma vida digna àqueles que necessitam da medicação e não têm condições socioeconômicas para adquiri-la. Esse também é o papel do Estado.” (Familiar, amigo ou cuidador)
Alternativas terapêuticas	Estágios avançados da doença	“No Brasil temos disponível apenas uma medicação para Tratamento desta doença e apenas para estágio inicial. Como as pessoas que já estejam em outro estágio da doença poderão ter tratamento adequado sem uso da medicação correta.” (Paciente) “No âmbito do SUS dispomos apenas do tafamidis meglumina e do Transplante hepático, a primeira útil para paciente em estágio I da doença (pouca utilidade nos demais estágio) e a segunda com muitos riscos para o paciente. A Inotersena seria uma ótima alternativa no estágio II/III.” (Profissional de saúde)
	Falha terapêutica do tratamento disponível	“Sou paciente portador de PAF e já fiz o uso do medicamento que está atualmente no SUS o tafamidis meglumina 20mg, porém, o medicamento não fez efeito, a doença ainda progredia muito rapidamente (...) e desde que comecei o seu uso [de Inotersena] cerca de 1 ano atrás, a doença melhorou (Paciente) “A única medicação disponível pelo SUS para tratamento de Polineuropatia Amiloidótica Familiar é o tafamidis meglumina, que não tem efeito para pacientes no Estágio 2. (...) Pacientes em estágio 1 refratários ao tafamidis meglumina não possuem outra opção de medicamento.” (Profissional de saúde)
Eficácia	Progressão da doença	“Inotersen retarda a progressão da Amiloidose Hereditária ligada à transtirretina.” (Profissional de saúde) “Eu como paciente gostaria que fosse incorporado o medicamento ao SUS pois sou novo, tenho 30 anos e um filho de 9 e a paramiloidose já me afetou de forma que não vivo mais a mesma vida de antes, e seria ótimo se tivesse um medicamento que trave o progresso da doença (...)” (Paciente)

	Expectativa de vida	“Esse medicamento é essencial para quem tem amiloidose, indispen’sável para aumentar a expectativa de vida das pessoas com essa doença. Minha esposa tem essa doença com 39 anos e tem uma expectativa de vida de 10 anos, temos uma filha com 8 anos. Não estamos falando apenas de uma vida e sim de várias” (Familiar, amigo ou cuidador)
	Qualidade de vida	“a incorporação do fármaco fornecido pelo SUS, vai proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes.” (Organização da sociedade civil)
Trajetória genético-familiar da doença		“(…) Minha família é portadora desse gene. Perdi meu Pai e mais cinco de seus nove irmãos. Há suspeitas de outros óbitos entre os irmãos restantes. Hoje tenho cinco primos portadores do gene.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “Está é uma doença devastadora, sem cura, que levou minha família e agora está presente na minha vida e do meu irmão. Nós dois já estamos passando por aquilo que minha mãe, minha tia e minha avó passaram.(…)” (Paciente)

Fonte: CP Nº 49/2022 Conitec. Grifos nossos.

No que tange aos efeitos positivos do inotersena para o **tratamento** da PAF relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina, foram citadas a melhora nos sintomas (neurológicos, gastrointestinais, dores e edemas) e da mobilidade, assim como a eficácia do medicamento em relação à diminuição (e mesmo retroação) da progressão da doença, às opções já disponíveis no SUS e para pacientes fora do estágio inicial. Ademais, foram mencionados o ganho ou manutenção do peso, o incremento na qualidade de vida e a segurança do medicamento, com destaque para a referência à não-percepção de efeitos adversos. Com respeito às facilidades percebidas na experiência com o inotersena, vale ressaltar a comodidade de uso e a disponibilidade dos exames de acompanhamento no SUS.

Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, os respondentes majoritariamente fizeram referência à dificuldade de acesso ao medicamento, havendo também menções a efeitos adversos – em especial, inchaço, alteração da função renal e redução no número de plaquetas. Além disso, foi trazida a necessidade de monitoramento laboratorial cotejado ao uso do medicamento e da obtenção de dados de mundo real acerca da efetividade e da segurança do medicamento (Quadro 13).

Quadro 13. Principais efeitos positivos e efeitos negativos do inotersena verificados nas contribuições de experiência e opinião recebidas durante a CP nº 49/2022.

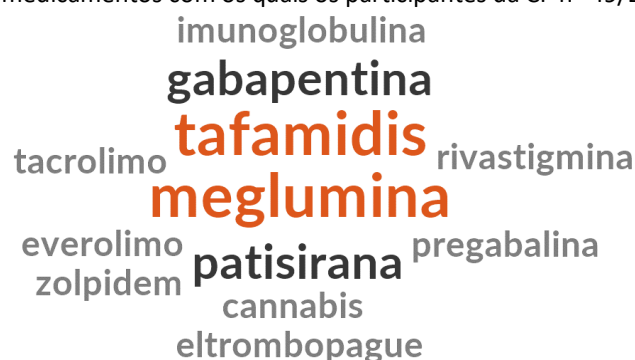
Efeitos positivos	Eficácia	Sintomas neurológicos	“(…) diminuição dos sintomas neurológicos.” (Paciente) “diminuição significativa das dores neuropáticas e disautonomias” (Profissional de saúde)
		Dores	“as dores diminuíram quase não tenho mais.” (Paciente)
		Sintomas gastrointestinais	“parou as diarreias de repetição” (Paciente)
		Edemas	“Melhora (...) nos enxaços no corpo.” (Paciente)
		Mobilidade e equilíbrio	“O Paciente relata melhorias nos movimentos, força muscular e equilíbrio.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “Melhora significativa na mobilidade, sensibilidade, equilíbrio, dores. Em fim, parecia que não havia enfermidade nenhuma!” (Paciente)

		Progressão da doença	“Houve estabilidade do quadro clínico, não tendo sido observada progressão da doença durante o período do seu uso.” (Profissional de saúde) “o inotersen regride estágio de doença e melhora a sobrevida do paciente portador de polineuropatia amiloidótica familiar.” (Profissional de saúde)
		Comparação com tratamento disponível no SUS	“Segundo os médicos a resposta foi melhor com o inotersena em comparação ao tafamidis meglumina.” (Profissional de saúde)
		Estágios avançados da doença	“A maior indicação para esses pacientes portadores de PAF é o estágio 2 - onde infelizmente ocorre a maioria dos diagnósticos devido ao atraso em reconhecer a doença. Nessa fase, apenas a inotersena tem eficácia comprovada.” (Profissional de saúde)
	Ganho ou manutenção do peso		“Melhora no ganho de peso ” (Paciente)
	Qualidade de vida		“Um familiar faz uso, e sua qualidade de vida está muito melhor após o início do tratamento, sua vida mudou drasticamente para melhor.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “(…) melhorando a qualidade de vida, dando esperança de poder viver com menos estragos que a doença faz.” (Paciente)
	Segurança		“Não observamos efeitos colaterais descritos. (amostra pequena)” (Organização da sociedade civil) “(…) e sem efeitos colaterais” (Paciente)
Facilidades	Comodidade de uso		“O medicamento tem fácil uso e aplicação - injeção subcutânea e 1 vez por semana” (Profissional de saúde)
	Exames de acompanhamento disponíveis no SUS		“ Exames de acompanhamento disponíveis em atendimento primário do SUS.” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos	Efeitos adversos	Alteração da função renal	“alteração da função renal em casos incidentais” (Profissional de saúde) “Necessidade de acompanhamento período de parâmetros renais afim de evitar efeitos colaterais do uso do inotersena.” (Profissional de saúde)
		Redução do número de plaquetas	“Quanto aos efeitos colaterais, que estão descritos em bula, o mais como é a plaquetopenia , que precisa ser monitorada” (Interessado no tema)
		Edemas	“o inchaço nos pés continua (...)” (Paciente)
Dificuldades	Acesso		“A.unica dificuldade foi o acesso a medicação, que só foi possível pela via judicial” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “o fato do medicamento não estar disponível no SUS impossibilita o acesso adequado para aqueles que tanto precisam dessa nova terapia, levando alguns à óbito no aguardo da mesma” (Interessado no tema)
	Necessidade de monitoramento laboratorial		“Medicamento necessita de vigilância laboratorial frequente.” (Profissional de saúde)
	Necessidade de dados de mundo real		“A inotersena em estudos clínicos teve melhores resultados que a opção atualmente disponível no SUS o que parece ser reproduzido na prática, apesar de ser necessário maior tempo para avaliar resposta clínica, pois envolve preservação de funcionalidade após período de tempo observado.” (Profissional de saúde) “ainda não temos como falar sobre efeitos adversos em larga escala.” (Empresa)

Fonte: CP Nº 49/2022, Conitec.

No que diz respeito à experiência com outras tecnologias para a condição de saúde, os participantes citaram mais recorrentemente o uso de medicamentos, entre os quais tafamidis meglumina, patisirana, gabapentina, imunoglobulina, eltrombopague olamina, entre outros (Figura 10).

Figura 10. Frequência de outros medicamentos com os quais os participantes da CP nº 49/2022 mencionaram ter tido experiência.



Fonte: CP nº 49/2022, Conitec.

Foram mencionados ainda alguns procedimentos e produtos, em especial o transplante hepático. Os respondentes também fizeram referência ao exame genético para detecção da doença, cirurgias para retirada de tumores, eletroneuromiografia, exames de rotina de modo geral e curativos de membros inferiores.

Destacaram-se entre os efeitos negativos relacionados a outras tecnologias, questões ligadas ao acesso, à ineficácia dos medicamentos, bem como aos efeitos adversos derivados do seu uso. Sobre a ineficácia, as contribuições fizeram referência ao fato de que os medicamentos não apresentam resultados em estágios mais avançados da doença, assim como não deteriam a progressão da doença e não recuperariam os danos já ocorridos. Por outro lado, as contribuições reconhecem que tais tecnologias têm eficácia (ainda que parcial), tanto na redução dos sintomas quanto da progressão da doença. Além disso, as contribuições trouxeram que a dose atualmente disponível do tafamidis meglumina (20 mg) seria insuficiente para que o tratamento tenha êxito.

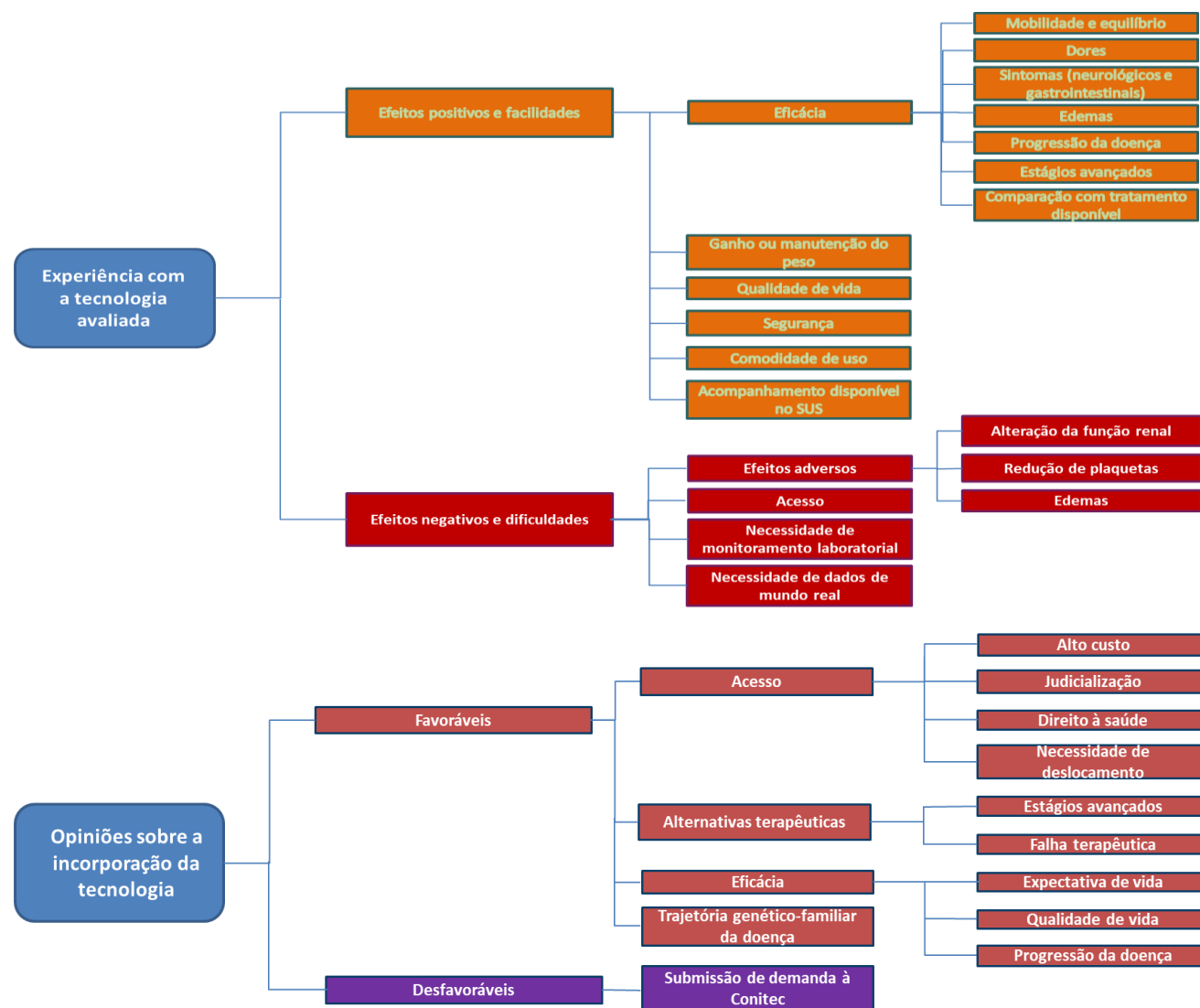
Quanto ao acesso, foram mencionados pelos respondentes o alto custo dos medicamentos, a indisponibilidade do tafamidis meglumina no SUS, já que ele estaria frequentemente em falta. Devido a isso, segundo os participantes, haveria uma piora do quadro clínico decorrente da interrupção do uso. A necessidade de se deslocar para obter o medicamento também foi citada, assim como a dificuldade para obter informações a respeito do tratamento. Os respondentes destacaram ainda os efeitos adversos, quais sejam: náuseas, enjoo e vômitos, diarreia, queda no número de plaquetas, reação no lugar da aplicação (no caso específico da patisirana sódica) e mudança na cor da urina. Verificou-se ainda uma menção à dificuldade de uso da patisirana sódica, visto que é de aplicação endovenosa e demandaria também a administração de outros medicamentos previamente à infusão.

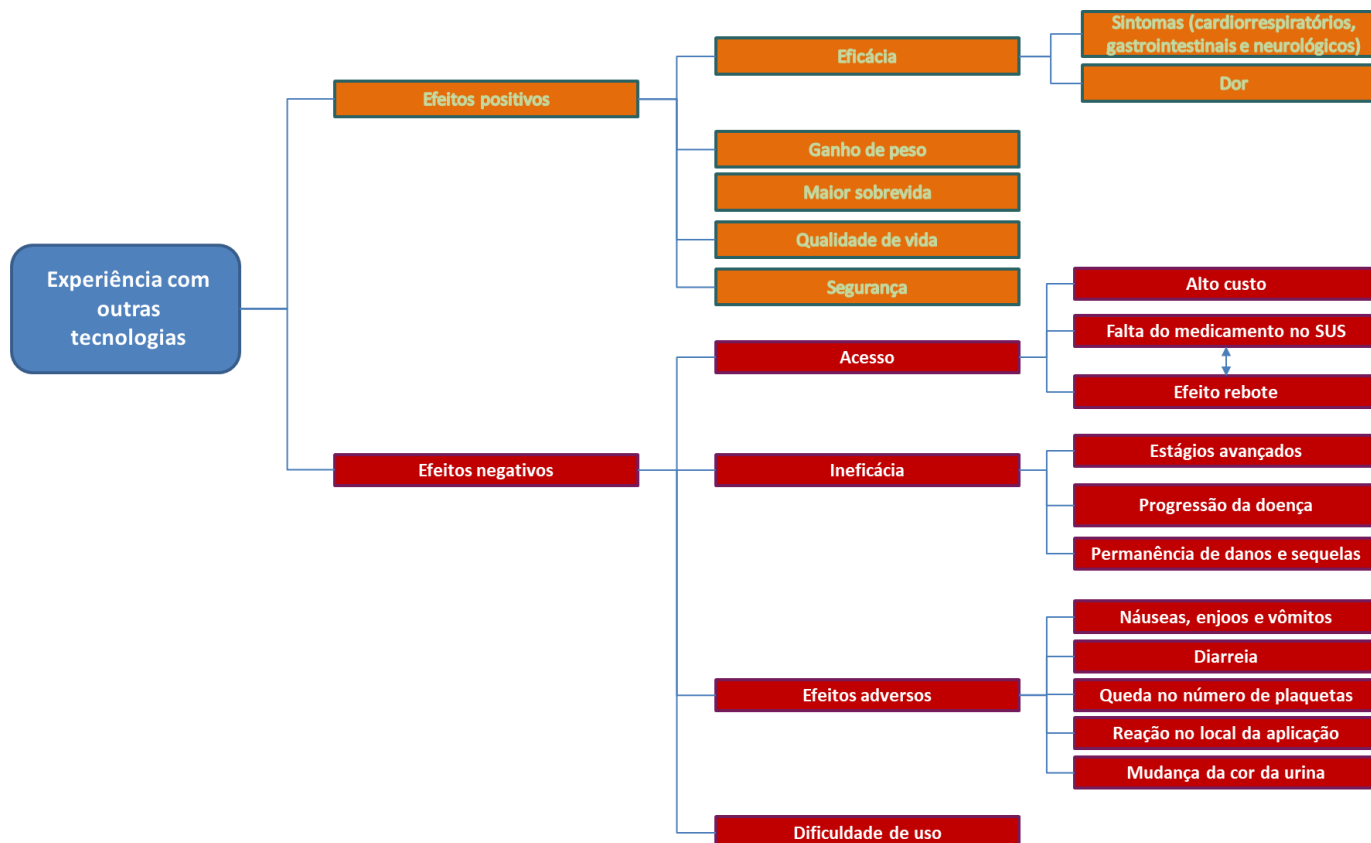
No caso específico do transplante hepático, foi citado como o procedimento é invasivo e caro.

De todo modo, foram também mencionados efeitos positivos ligados ao uso de outras tecnologias. Nesse sentido, destaca-se a percepção de que os medicamentos (sobretudo o tafamidis meglumina) concorreriam para a redução da progressão da doença. Os respondentes abordaram também a obtenção de melhora cardiorrespiratória, gastrointestinal, da dor e dos sintomas neurológicos. Foram referenciados ainda o ganho de peso, o aumento da sobrevida, o incremento da qualidade de vida e a segurança dos medicamentos (mais especificamente do tafamidis meglumina e da patisirana sódica) em virtude da percepção de poucos (ou nenhum) efeitos adversos. Ademais, é digna de nota a comodidade do uso do tafamidis meglumina, por se tratar de um fármaco administrado por via oral.

Em suma, as contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública nº 49/2022 tematizaram predominantemente argumentos favoráveis à incorporação do inotersena no SUS, os efeitos positivos e negativos da tecnologia avaliada, bem como os aspectos negativos ligados ao uso de outras tecnologias, em que pese o fato de que foram reconhecidos os benefícios alcançados com o seu uso, principalmente com o tratamento já disponível. Para fins de síntese, é apresentado a seguir um mapa que apresenta os principais aspectos observados no teor das respostas enviadas à consulta pública em questão (ver Figura 11).

Figura 11. Mapa temático das contribuições de experiência e opinião referentes à Consulta Pública nº 49/2022 - Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina.





Fonte: CP nº 49/2022 Conitec

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Diante do exposto, os membros do plenário da Conitec, presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 06 de outubro de 2022, deliberaram, por maioria simples não recomendar a 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 a restrição orçamentária, a razão de custo efetividade, e o grande impacto orçamentário ao SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 776/2022.

15. REFERÊNCIAS

- 1- Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Inter Med.* 2021; 289: 268-292. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joim.13169>
- 2- Lipowska M, Drac H, Rowczenio D, Gilbertson J, et al. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP) in Poland — genetic and clinical presentation. *Polish Journal of Neurology and Neurosurgery.* 2020; 54(6): 552-560.
- 3- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013; 8(31): 1-18
- 4- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico da Polineuropatia Amiloidótica Familiar [Internet]. 2018 [capturado em 4 maio. 2020]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/protocolo-clinicodapolineuropatia-amiloidotica-familiar-e-publicado>.
- 5- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tafamidis meglumina meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina: relatório de recomendação [Internet]. Brasília: CONITEC; 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Tafamidis_meglumina_PAF.pdf.
- 6- 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;379(1):22–31.
- 7- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
- 8- Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *J Community Genet.* 2018; 9: 93-99.
- 9- Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, 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 Neurology.* 2017; 17: 181-193.
- 10- Damy T, Conceição I, Garcia-Pavía P, Gillmore J, et al. A simple core dataset and disease severity score for hereditary transthyretin (ATTRv) amyloidosis. *Amyloid The Journal of Protein Folding Disorders.* 2021; 28(3): 189-198
- 11- Dyck PJB, Kincaid JC, Wiesman JF, Polydefkis M, et al. mNIS+7 and lower limb function in inotersen treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Muscle & Nerve.* 2020; 62: 502-508.
- 12- Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, et al. Assessing mNIS+7Ionis and International Neurologists' Proficiency in a FAP Trial. *Muscle Nerve.* 2017; 56(5) 901-911.
- 13- Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol.* 1995;38(3):478–82.
- 14- Vinik EJ, Paulson JF, Ford-Molvik SL, Vinik AI. German-Translated Norfolk Quality of Life (QOL-DN) Identifies the Same Factors as the English Version of the Tool and Discriminates Different Levels of Neuropathy Severity. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2008; 2(6): 1075-1084.
- 15- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Tegsedi - bula [Internet]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2021 [capturado em 30 mar. 2022]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q?numeroRegistro=157700002>.
- 16- Brannagan TH, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, et al. Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial. *Eur J Neurol.* 2020;27(8):1374–81.
- 17- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28;4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>

- 18- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Oct 12;i4919. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4919>
- 19- 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.
- 20- Stewart M, Mundayat R, Alvir J, Grima D, Tran D, Ong M, et al. Clinical characteristics and health state utilities in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Brazil. *Value Health*. 2017;20:A 223.
- 21- National Institute for Health and Care Excellence. Inotersen for treating hereditary transthyretin amyloidosis [Internet]. London: NICE; 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst9>.
- 22- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas completas de mortalidade [Internet]. 2020 Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-demortalidade.html>.
- 23- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p. Available from: file:///C:/Users/youhe/Downloads/kdoc_o_00042_01.pdf
- 24- Schmidt H, Lin H, Agarwal S, Merkel M, Gollob J, Berger A, et al. Impact of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis on Use of Health Care Services: An Analysis of the APOLLO Study. In 2018 [capturado em 30 abr. 2020]. p. 1. Disponível em: http://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2018/03/3.-Healthcare-Burden_FINAL-1.pdf
- 25- Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(7):1223–38.
- 26- 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*. 2018;57(5):829–37.
- 27- Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado abril de 2022. Disponível em: www.cortellis.com.
- 28- Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
- 29- Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: www.fda.gov.
- 30- Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
- 31- Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- 32- COELHO, T. et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. **The New England journal of medicine**, v. 369, n. 9, p. 819–29, 2013.
- 33- NICE. Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis. Highly specialised technologies guidance Reference number: HST10 Published: 14 August 2019. Acessado em maio de 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/chapter/1-Recommendations>.
- 34- CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Patisiran (Onpattro — Alnylam Netherlands BV): Indication: For the treatment of polyneuropathy in adult patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR amyloidosis) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jul. Acessado em maio de 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549615/>.

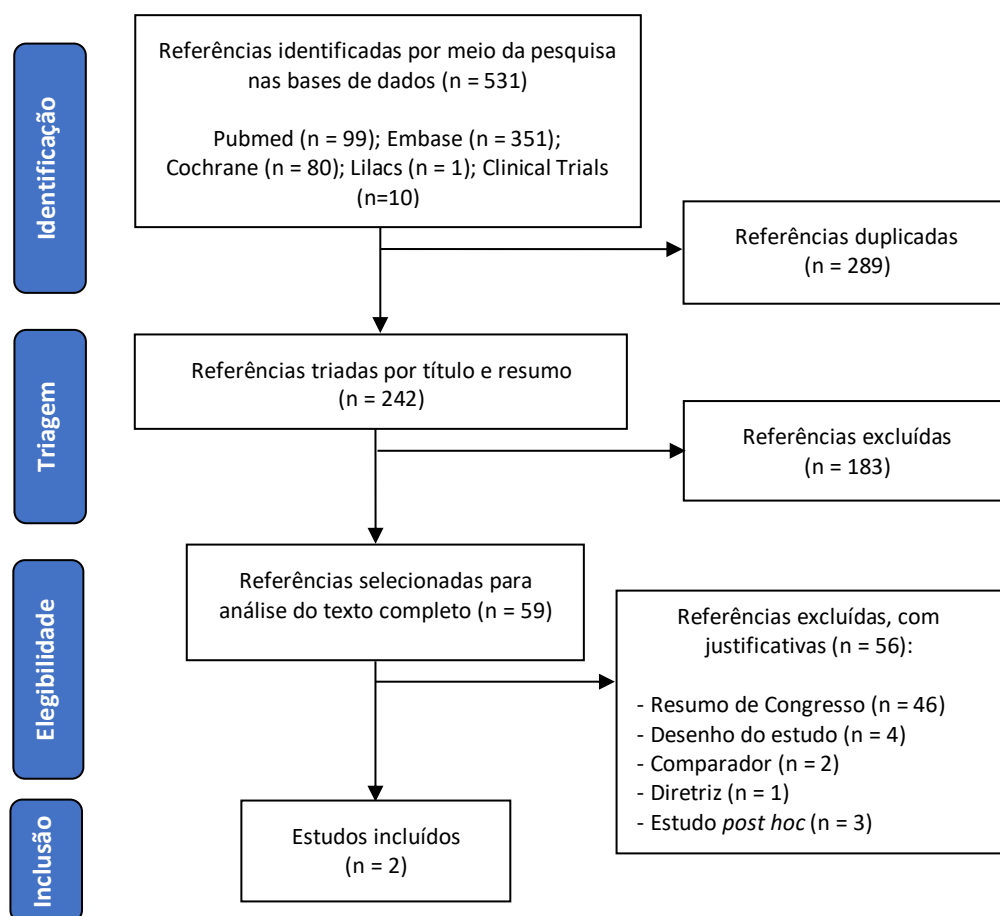


Figura 12. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Quadro 14. Artigos triados para leitura de texto completo e excluídos com motivos

Autor, ano	Título	Motivo de exclusão
Coelho, 2021	NEURO-TTRansform: Phase 3 study to evaluate AKCEA-TTR-LRx in patients with hATTR-PN	Resumo de congresso - pôster
Brannagan, 2021	Efficacy and safety with >3 years of inotersen treatment for hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy	Resumo de congresso - pôster
Yarlas, 2021	Efficacy of inotersen for neuropathic impairment scores in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy	Resumo de congresso - pôster
Coelho, 2021	Efficacy and Safety With >3 Years of Inotersen Treatment for the Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin Amyloidosis	Resumo de congresso - pôster
Yarlas, 2021	Increase in polyneuropathy disability stage does not predict neuropathic progression in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy receiving inotersen: Results from the NEURO-TTR Study	Resumo de congresso - pôster
Viney, 2021	AKCEA-TTR-LRx, a follow-on compound of inotersen, is being developed for hereditary transthyretin-mediated amyloid polyneuropathy (hATTR-PN)	Resumo de congresso - pôster
Vera-Llonch, 2021	Long-term impact of inotersen on neuropathy-related quality of life for transthyretin amyloidosis with polyneuropathy	Resumo de congresso - pôster
Vera-Llonch, 2021	Inotersen delays impairments in functioning and daily activities for three years in hereditary transthyretin amyloidosis	Resumo de congresso - pôster
Gertz, 2021	Clinical trial and real-world experience for managing thrombocytopenia in inotersen-treated patients with transthyretin amyloidosis	Resumo de congresso - pôster
Luigetti, 2020	Inotersen to treat hATTR polyneuropathy: Tolerability and management from two centre experience	Resumo de congresso - pôster
Yarlas, 2020	Responder analysis for neuropathic assessments in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy	Resumo de congresso - pôster
Guthrie, 2020	Improvement in Quality of Life in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy and Cardiomyopathy Treated with Inotersen in the Phase 3 Study NEURO-TTR	Resumo de congresso - pôster
Yarlas, 2020	Long-term impact of inotersen on health-related quality-of-life for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: Neuro-TTR open-label extension at two years	Resumo de congresso - pôster
Yarlas, 2020	Responder analysis for the modified neuropathy impairment score + 7 and the norfolk-quality of life-diabetic neuropathy questionnaire in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy	Resumo de congresso - pôster

Yarlas, 2019	Association between clinical outcomes and quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis	Resumo de congresso - pôster
Dyck, 2019	Responsiveness of neuropathy symptom and change scores with inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy	Resumo de congresso - pôster
Yarlas, 2019	The impact of disease and treatment on quality of life as assessed by the Norfolk Quality of Life Questionnaire in hereditary transthyretin amyloidosis relative to diabetic neuropathy Background and aims: Hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) is a rare, sy	Resumo de congresso - pôster
Dyck, 2019	Responsiveness of mNIS+7 components in inotersen treatment of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy	Resumo de congresso - pôster
Dyck, 2019	Responsiveness of Neuropathy Symptom and Change (NSC) score components in inotersen treatment of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy	Resumo de congresso - pôster
Yarlas, 2019	The impact of disease and treatment on generic health-related quality of life in patients with hATTR amyloidosis: SF-36v2 results from a double-blind placebocontrolled trial of inotersena	Resumo de congresso - pôster
Gertz, 2018	Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (NEURO-TTR)	Resumo de congresso - pôster
Brannagan, 2018	Open-label extension of NEURO-TTR study in patients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis: Long-term update	Resumo de congresso - pôster
Dyck, 2018	Inotersen improved quality of life and neuropathy measures across levels of transthyretin reduction (NEURO-TTR)	Resumo de congresso - pôster
Yarlas, 2018	Impact of inotersen on subgroups of patients with hereditary ttr amyloidosis: Results from a double-blind placebo-controlled trial	Resumo de congresso - pôster
Yarlas, 2018	Impact of inotersen on functioning and activities of daily living for patients with hereditary TTR Amyloidosis: Results from a double-blind placebo-controlled trial	Resumo de congresso - pôster
Sikora, 2018	Impact of inotersen on condition-specific quality of life (qol) for patients with hatrr amyloidosis: results from a double-blind placebo-controlled trial	Resumo de congresso - pôster
Yarlas, 2018	Impact of inotersen on generic health-related quality of life for patients with hatrr amyloidosis: results from a double-blind placebo-controlled trial	Resumo de congresso - pôster
Brannagan, 2018	Open-label extension of the phase 3 study neuro-ttr to assess the long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin (HATTR) amyloidosis	Resumo de congresso - pôster
Polydefis, 2018	Inotersen improves norfolk quality of life-diabetic neuropathy (Norfolk QOL-DN) measures in patients	Resumo de congresso - pôster

	with hereditary transthyretin (HATTR) amyloidosis in the phase 3 study NEURO-TTR	
Dyck, 2018	Inotersen improves modified neuropathy impairment score plus 7 (mNIS+7) measures in patients with hereditary transthyretin (HATTR) amyloidosis in the phase 3 study NEURO-TTR	Resumo de congresso - pôster
Obici, 2018	Inotersen improved quality of life, polyneuropathy and cardiomyopathy in a diverse group of patients with hereditary transthyretin amyloidosis in the phase 3 study NEURO-TTR	Resumo de congresso - pôster
Damy, 2018	Hereditary transthyretin amyloidosis is associated with significant disease burden: analysis of the baseline characteristics of patients from the phase 3 study NEURO-TTR	Resumo de congresso - pôster
Coelho, 2018	Inotersen improves quality of life and neuropathy in patients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis with polyneuropathy: Results of the phase 3 study NEURO-TTR	Resumo de congresso - pôster
Vita, 2018	Inotersen improved Norfolk quality of life-diabetic neuropathy (Norfolk QOL-DN) measures in patients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis treated in the phase-3 study NEURO-TTR	Resumo de congresso - pôster
Plante-Bordeneuve, 2018	Long-term efficacy and safety of Inotersen in patients with hereditary transthyretin (hATTR) amyloidosis treated in the open-label extension of the phase-3 study NEURO-TTR	Resumo de congresso - pôster
Whelan, 2018	Inotersen improves quality of life, polyneuropathy, and cardiomyopathy in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: Results of the phase 3 study NEURO-TTR	Resumo de congresso - pôster
Thibaud Damy, 2018	Improvement in quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy and cardiomyopathy treated with inotersen in the phase 3 study NEURO-TTR	Resumo de congresso - pôster
Berk, 2018	Inotersen improves quality of life and neuropathy in patients with hereditary transthyretin (HATTR) amyloidosis with polyneuropathy: Results of the phase 3 study NEURO-TTR	Resumo de congresso - pôster
Polydefkis, 2018	Inotersen improves norfolk quality of life-diabetic neuropathy measures in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the phase 3 study neuro-TTR	Resumo de congresso - pôster
Maurrer, 2018	Inotersen improves quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy and cardiomyopathy: Results of the phase 3 study neuro-ttr	Resumo de congresso - pôster
Benson, 2017	Safety and efficacy of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy (hATTR-PN)	Resumo de congresso - pôster
Dick, 2015	Evaluation of modifications of NIS + 7 score in oligonucleotide trials in TTR FAP	Resumo de congresso - pôster

Coelho, 2015	Current status of ISIS-TTRRx phase 3 study in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy (FAP)	Resumo de congresso - pôster
Benson, 2015	A phase 3 study to evaluate ISIS-TTRRX in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTRFAP): Study design and baseline demographics	Resumo de congresso - pôster
Orphanet, 2015	The ISIS-TTRRx-CS2 phase 3 study in patients with familial amyloid polyneuropathy: Baseline results of the first 100 patients for the NIS, NIS+7 and mNIS+7 using different methods of scoring: identification of consistencies and key differences Authors: Bergemann, R.; Ackermann, E.; Monia, B.; Shenker, A.; Dyck, P.;	Resumo de congresso - pôster
Bergemann, 2015	The ISIS-TTRRx-CS2 phase 3 study in patients with familial amyloid polyneuropathy: Baseline results of the first 100 patients for the NIS, NIS+7 and mNIS+7 using different methods of scoring: Identification of consistencies and key differences	Resumo de congresso - pôster
Iannazzo, 2021	A comparative analysis of international health technology assessments for novel gene silencing therapies: Patisiran and inotersen	Revisão Narrativa
Russo, 2020	Advances in treatment of attrv amyloidosis: State of the art and future prospects	Revisão Narrativa
Koike, 2019	Clinicopathological spectrum and recent advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis	Revisão Narrativa
Gertz	Inotersen for the treatment of adults with polyneuropathy caused by hereditary transthyretin-mediated amyloidosis.	Revisão Narrativa
Yarlas, 2021	Early Data on Long-term Impact of Inotersen on Quality-of-Life in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy: Open-Label Extension of NEURO-TTR.	Estudo <i>post hoc</i>
Yarlas, 2022	Responder analysis for neuropathic impairment and quality-of-life assessment in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the NEURO-TTR study.	Estudo <i>post hoc</i>
Coelho, 2020	Inotersen preserves or improves quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis.	Estudo <i>post hoc</i>
Coelho, 2021	Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTTransform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-L(Rx) (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy.	Comparador do estudo
Gorevic, 2021	Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy.	Comparador do estudo
CADTH, 2020	Clinical Review Report: Inotersen (Tegsedi): (Akcea Therapeutics, Inc.)	Diretriz Internacional

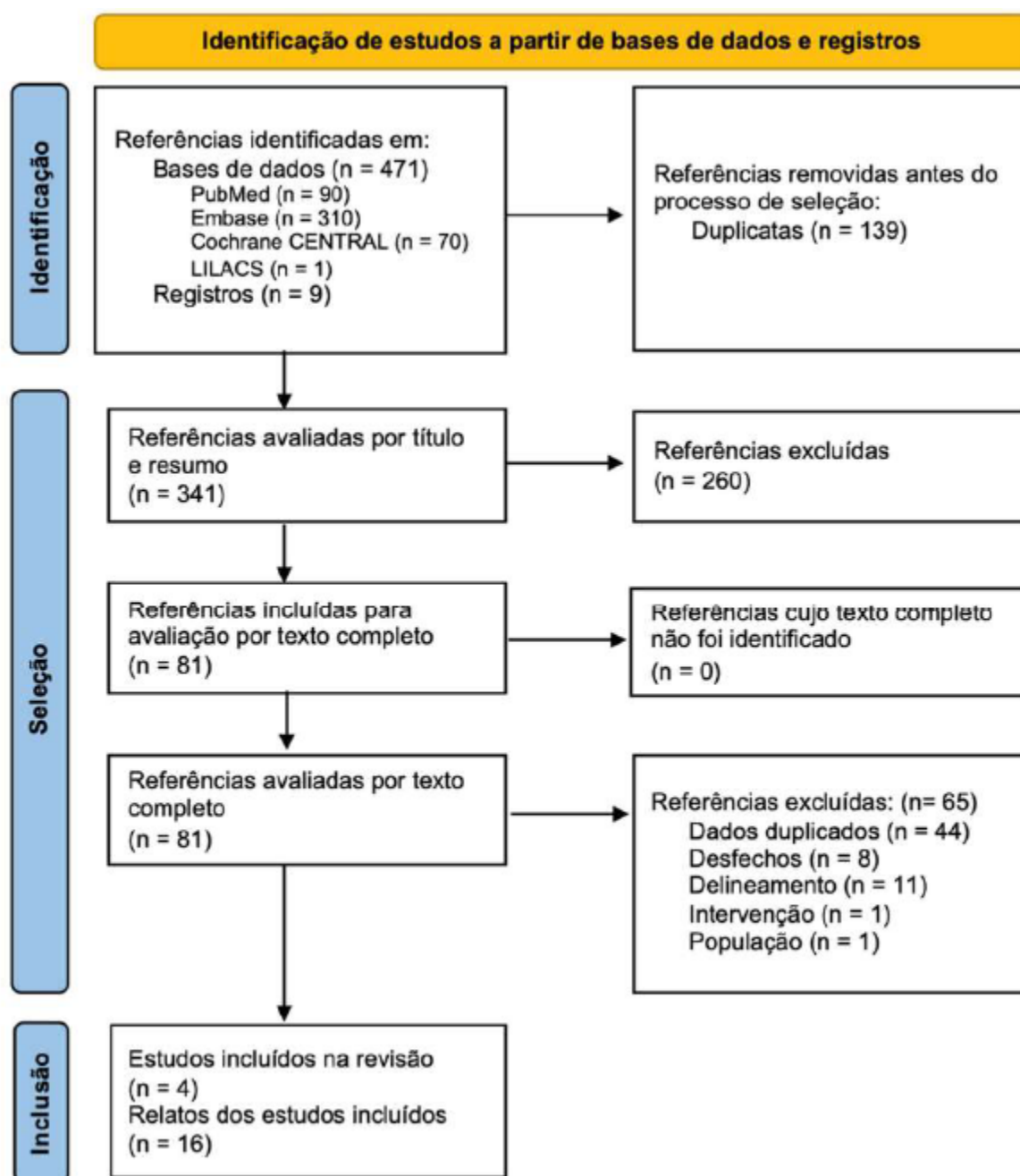


Figura 13. Fluxograma de seleção de estudos clínicos apresentado pelo demandante

Estudo	Delineamento	N	Estágio ^a	Tempo de seguimento
Neuro-TTR, 2018 ^{1,19,79,86,88-91,95-98}	Ensaio clínico randomizado, seguido de extensão não comparada	172	1: 67% 2: 33%	ECR: 66 semanas Extensão: três anos
Benson et al, 2017 ⁹²				
Dasgupta et al, 2020 ⁹³	Ensaio clínico não comparado	33	NI	36 meses
Luigetti et al, 2020 ⁸⁷	Série de casos	11	NI	NI
Sikora et al. 2019 ⁹⁴	Estudo transversal	83 ^b	NI	NA

a. Estágios de acordo com a classificação de Coutinho.

b. No estudo de Sikora e colaboradores, apenas oito participantes estavam em uso de inotersena.

ECR: ensaio clínico randomizado; N: número de participantes; NA: não aplicável; NI: não informado.

Figura 14. Estudos incluídos para análise, pelo demandante

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 ¹	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Figura 15. Avaliação do risco de viés do estudo clínico ATTR-ACT incluído na revisão sistemática do demandante

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})							
172 pacientes (112 inotersena, 60 placebo; 1 estudo)	não grave ¹	não grave ²	não grave ³	não grave ^{4,5}	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença entre os grupos (66 semanas de seguimento): -19,7 pontos (IC 95% -26,4 a -13,0; p<0,001) Extensão (2 anos de seguimento): - Pacientes inicialmente alocados no grupo placebo que passaram a receber inotersena: +5,08 pontos - Pacientes inicialmente alocados no grupo inotersena que continuaram a receber inotersena: +11,18
Qualidade de vida (avaliado com Norfolk QoL-DN)							
172 pacientes (112 inotersena, 60 placebo; 1 estudo)	não grave ¹	não grave ²	não grave ³	não grave ^{4,5}	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Diferença entre os grupos (66 semanas de seguimento): -11,7 pontos (IC 95% -18,3 a -5,1; p<0,001) Extensão (2 anos de seguimento): - Pacientes inicialmente alocados no grupo placebo que passaram a receber inotersena: +2,26 pontos - Pacientes inicialmente alocados no grupo inotersena que continuaram a receber inotersena: +5,22
Eventos adversos							
172 pacientes (112 inotersena, 60 placebo; 1 estudo)	não grave ¹	não grave ²	não grave ⁶	não grave ^{4,5}	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 (NEURO-TTR), multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo. Baixo risco de viés em todos os domínios de acordo com RoB 2.0. ² Estudo único; dados de extensão consistentes e consistência em relação aos dois desfechos avaliados. Dados consistentes também entre pacientes com e sem tratamento prévio com diflunisal ou tafamidis ³ Mix adequado de pacientes para a incorporação proposta: 67% apresentavam doença em estágio 1; 33% no estágio 2. Além disso, 58% haviam recebido tratamento anterior com tafamidis ou diflunisal. ⁴ Apesar do tamanho de amostra ser de 172 pacientes, esse tamanho é relativamente grande para doenças raras e, em ambos os desfechos, houve grande melhora clínica e alta significância estatística em relação ao placebo. Optado por não reduzir nível de evidência para esse domínio. 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. Fonte: Elaboração própria.

Figura 16. Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE, apresentado pelo demandante

