



Brasília, DF | Setembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 922

Inotersena

para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos no Estágio 2 no SUS

2024 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 Complexo da Saúde - SECTICS

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: 70.058-900 – 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/ SECTICS/MS

Análise crítica

Henry Dan Kiyomoto - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

DGITS/ SECTICS /MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – ISC/UFBA

Martin Mezza

Mônica de Oliveira Nunes de Torrenté

Jorge Alberto Bernstein Iriart

Chaiane dos Santos

Anny Karoliny Chagas Bandeira

Maurice de Torrenté.

Perspectiva do paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS
Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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 Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) 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 população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estágios da Polineuropatia Amiloidótica Familiar, tratamentos no SUS e potencial utilização da inotersena	16
Figura 2. Mudança da linha de base nos pontos primários escalas mNis+7 e Norfolk QoL-DN, de acordo com o estágio da doença.	26
Figura 3. Alteração média da linha de base do NEURO-TTR para a extensão aberta (OLE) na semana 104 nas medidas de eficácia. (a) mNIS + 7; (b) Norfolk QoL-DN); (c) Componente Físico (PCS) do Short-Form 36 itens, versão 2 (SF-36).	28
Figura 4. Níveis de TTR nos grupos placebo-inotersena e inotersena-inotersena.....	29
Figura 5. Variação média entre a avaliação basal e final no escore NIS (a) e NIS-LL (b) nos subgrupos analisados.(14)	30
Figura 6. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase III seguindo os critérios do RoB 2.0.	32
Figura 8. Representação esquemática da estrutura do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade, apresentado pelo demandante.....	36
Figura 9. Estrutura do modelo em TreeAge.....	36
Figura 10. Curvas de sobrevida projetadas, de acordo com o estágio da doença.	39
Figura 11. Curvas de extrapolação da taxa de descontinuação do Inotersena (20 anos).	39
Figura 12. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégias de busca completas.	23
Tabela 2. Progressão clínica com o uso do Inotersena.....	38
Tabela 3. Progressão clínica com cuidados usuais (grupo placebo).	38
Tabela 4. Parâmetros de utilidade para o modelo.	40
Tabela 5. Utilidade incremental intra-estágio em função do uso de inotersena.....	41
Tabela 6. Desutilidade decorrente de eventos adversos com inotersena.....	42
Tabela 7. Consumo anual e custo médio por paciente.....	44
Tabela 8. Custos de acompanhamento por estágio da doença (anual e por ciclo).....	45
Tabela 9. Custo e probabilidades dos eventos adversos por ciclo.	45
Tabela 10. Outros custos do modelo, inseridos em transição de ciclos.	46
Tabela 11. 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). 47	47
Tabela 12. Resultados de custo-utilidade incremental na análise de sensibilidade determinística.	47
Tabela 13. Parâmetros demográficos e de uso das tecnologias.	51
Tabela 14. Custos relacionados à intervenção.	51
Tabela 15. Impacto orçamentário – população total.	52

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia.....	19
Quadro 2. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia.....	21
Quadro 3. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.....	23
Quadro 4. Avaliação pela SE/Conitec dos estudos selecionados pelo demandante.....	24
Quadro 5. Qualidade das evidências (GRADE).	33
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	34
Quadro 7. Custos considerados na análise de custo-efetividade elaborada pelo demandante.....	43
Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de polineuropatia amiloidótica familiar associada a transtirretina em pacientes adultos.....	54

Sumário

LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	6
LISTA DE QUADROS	7
1. APRESENTAÇÃO.....	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. CONTEXTO.....	15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	15
4.2 Avaliação da progressão da doença	16
4.3 Tratamento recomendado	17
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
5.1. Preço proposto para a tecnologia	20
5.1.1. Programa de acompanhamento de pacientes	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	23
6.1. Evidências apresentadas pelo demandante.....	23
6.2. Avaliação crítica das evidências.....	24
6.3. Evidência clínica.....	25
6.3.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	30
6.3.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia	31
6.3.3. Qualidade metodológica dos estudos	31
6.3.4. Qualidade da evidência	32
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	34
7.1. Avaliação econômica	34
7.1.1 Modelos e parâmetros incluídos	35
7.1.2 Custos	42
7.1.3 Resultados	47
7.1.4 Limitações da avaliação econômica	49
7.2. Análise de impacto orçamentário.....	49
7.2.1 População elegível	50
7.2.2 Custos de tratamento	51
7.2.3 Resultados	52

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	52
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	54
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	56
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	57
13. CONSULTA PÚBLICA.....	57
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	78
16. DECISÃO	78
17. REFERÊNCIAS.....	79
ANEXO 1.....	83

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 06 de dezembro de 2023, 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 (PAF-TTR) em pacientes adultos no estágio 2, 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 amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) no estágio 2, em pacientes adultos.

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 PAF-TTR é uma doença multissistêmica rara, progressiva, hereditária e altamente incapacitante. PAF-TTR é uma doença multissintomática que se caracteriza, clinicamente, pela neuropatia periférica (sensorial e motora), neuropatia autonômica, e pode apresentar comprometimento gastrointestinal, cardiomiopatia, nefropatia ou deposição ocular. 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. A incorporação do inotersena como opção de tratamento foi discutida inicialmente em julho de 2022, na 110ª reunião ordinária da CONITEC, com a indicação de tratamento de pacientes em estágio 1 da doença, não respondedores ao tafamidis meglumina, e para pacientes em estágio 2 da doença, e após consulta pública e discussão do tema, na 116ª reunião ordinária da CONITEC, em março de 2023, decidiu-se pela não incorporação da tecnologia. Ficou evidente que há necessidades não atendidas em pacientes com PAF-TTR no país, e na análise da evidência de eficácia foi entendido que havia boa qualidade da evidência em relação a progressão da polineuropatia e qualidade de vida. Contudo considerou-se a restrição orçamentária e o custo elevado para a não incorporação da tecnologia. Neste sentido, uma nova solicitação de incorporação foi realizada, com modificação da população alvo para os pacientes em estágio 2 da doença e com nova proposta de preço.

Pergunta: Inotersena é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com PAF-TTR em estágio 2?

Evidências científicas: Foram incluídos três estudos, um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (NEURO-TTR) por um período de 15 meses (65 semanas), um estudo de extensão por um período de até 266 semanas após a finalização do estudo NEURO-TTR e um estudo de análise post-hoc do estudo NEURO-TTR. O estudo NEURO-TTR, teve como objetivo 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. O estudo NEURO-TTR é um ensaio clínico de alta qualidade metodológica, mas com tamanho de amostra pequeno. Na análise de subgrupos, com foco nos pacientes em estágio 2 da doença, na semana 35 de tratamento, observa-se uma tendência de diferença na alteração média dos mínimos quadrados da linha de base para o mNIS+7, e na semana 66 a diferença tornou-se estatisticamente significativa, -29,12 pontos (IC 95%, -40,22 a -18,02; $P < 0,001$) e na escala Norfolk QOL-DN a diferença foi de -15,04 pontos (IC 95%, -26,15 a -3,92; $P = 0,008$) quando comparado com o grupo placebo. Eventos adversos foram mais frequentes no grupo que foi exposto ao inotersena. O estudo de extensão do estudo NEURO-TTR, consistiu em um período de tratamento de até 260 semanas, com manutenção de sua eficácia. Além dos desfechos primários, foi observado que os níveis reduzidos de TTR foram mantidos no grupo inotersena-inotersena até a semana 104, e no grupo placebo que começou o uso do inotersena (placebo-inotersena) houve redução dos níveis de TTR após o uso do inotersena. Os eventos adversos mais comuns ($\geq 10\%$) foram os mesmos do estudo pivotal, com exceção dos casos graves, a eficácia verificada no estudo inicial foi 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. No estudo de análise post-hoc outros desfechos foram explorados, e o subgrupo de pacientes com estágio 2 apresentou resultados a favor do inotersena, de forma consistente com a análise ITT dos desfechos primários, nos questionários NIS e NIS-LL, comparados ao grupo placebo.

Avaliação econômica: Na análise de custo-efetividade e custo-utilidade foi utilizado um modelo com 4 estados transicionais do tipo cadeias de Markov para simular múltiplos estados de saúde dos pacientes em estágio 1, 2, 3 e morte, para calcular os principais custos e desfechos associados aos pacientes com PAF-TTR. Inotersena resultou em ganhos em AVG e AVAQ com custos incrementais de R\$ 4.495.028 e R\$ 1.587.709, respectivamente, em um horizonte temporal

lifetime de 100 anos. O ponto de maior incerteza da modelagem está relacionado aos dados utilizados no modelo, que são dados não publicados, e, desta forma, não podem ser verificados sua robustez, e isso tanto para as probabilidades de transição entre os estados quanto para o tamanho do efeito do inotersena sobre o não uso de inotersena.

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 dos pacientes com estágio 2 da doença, entre os anos de 2024 e 2028. Devido à falta de dados de demanda aferida, sobre prevalência da PAF-TTR 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, com custo estimado, para o inotersena, de R\$ 65.139,08. Considerando os pressupostos informados, foi calculado um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 57,4 milhões no primeiro ano, com market share de 40%. Em um horizonte temporal de 5 anos, com estimativa de adoção de 80%, foi calculado um total acumulado de aproximadamente R\$ 328,1 milhões.

Experiência internacional: A agência de avaliação de tecnologias inglesa, o NICE, recomendou o uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR em estágios 1 e 2, mediante acordo comercial com o fabricante. A Canadian Drug Agency (CDA – antiga CADTH) recomendou o uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR com critérios estabelecidos de início e descontinuação do tratamento. Na Escócia, o SMC, recomendou o uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR estágios 1 e 2, mediante acordo comercial com o fabricante. Na Austrália, o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee(PBS) não foi encontrado avaliação da tecnologia inotersena para o tratamento de pacientes com PAF-TTR.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectados dois medicamentos potenciais para o tratamento de PAF-TTR, em pacientes adultos. São eles: eploterseno e vutrisirana, ambos inibidores do gene transtirretina (TTR). O eploterseno possui aprovação pelo FDA. A vutrisirana possui aprovações pela Anvisa, EMA e FDA.

Considerações finais: Nesta análise, a evidência disponível sobre eficácia e segurança de inotersena no tratamento de PAF-TTR é baseada em um único ensaio clínico randomizado de fase III; as evidências analisadas, de acordo com a ferramenta GRADE, foram identificadas de qualidade moderada, que sofreu rebaixamento pelo tamanho da amostra que gerou consequência sobre a imprecisão dos resultados. No ECR, quanto aos desfechos analisados, os pacientes com PAF-TTR em estágio 2, tratados com o inotersena apresentaram modificação do curso da neuropatia e melhora da qualidade de vida. Na avaliação econômica, foi realizada uma ACE e ACU, 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, no entanto, os dados utilizados na transição dos estados de doença não estão públicos e carrega incerteza sobre a análise, que deve ser foi considerada. A AIO foi estimada em um cenário base em um horizonte temporal de 5 anos. O cenário base representou um impacto orçamentário de R\$ 57.431.283 no primeiro ano de incorporação do uso do inotersena e um acumulado de R\$ 328,1 milhões em cinco anos. Como não existem dados de demanda aferida no Brasil sobre a prevalência e incidência da PAF-TTR no Brasil, mas se sabe que a doença é subdiagnosticada, as estimativas adotadas podem ter subestimado o impacto orçamentário.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 52/2023 foi aberta durante o período de 29/12/2023 a 21/01/2024, com o total de sete inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos. Os dois participaram da ação da perspectiva do paciente. No relato, o representante titular mencionou ter uma mutação rara originada em Taiwan (Ala97Ser). Após o diagnóstico de PAF-TTR em estágio 1, no ano de 2019, utilizou tafamidis meglumina. Em 2020, já em estágio 2, usou inotersena, com acesso por via judicial. Não soube avaliar se o medicamento desacelerou o avanço da doença, mas questionou se ela não teria progredido mais rápido sem o uso dele. Atualmente, está em estágio 3 e faz uso do patisirana. Por sua vez, a representante suplente mencionou que, após os primeiros sintomas, passou um ano realizando tratamento sem efeito terapêutico, tendo em vista que recebeu o diagnóstico errado. Com o diagnóstico de PAF-TTR em estágio 2, passou a usar inotersena, com acesso por via judicial. Após o medicamento, considera que, apesar de usar bengala, consegue ter vida social e exercer suas atividades diárias sozinha e com mais facilidade.

Recomendação preliminar da Conitec: O comitê de medicamentos discutiu e levou em consideração as incertezas identificadas na análise da evidência e da avaliação econômica e que em conjunto ao impacto orçamentário, os resultados obtidos são incompatíveis com critérios razoáveis de incorporação, e, por unanimidade, a recomendação preliminar foi desfavorável.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 24 foi realizada entre os dias 24 de maio a 12 de junho de 2024, recebendo o total de 973 contribuições, das quais 950 (97,6%) foram favoráveis à incorporação da tecnologia no SUS; cinco (0,6%) afirmaram ser desfavoráveis e 18 (1,8%) não tinham opinião formada. Todas as contribuições foram submetidas à análise de conteúdo temática. Os participantes da consulta pública, na sua ampla maioria, relataram que a tecnologia deve ser incorporada por sua efetividade, por sua capacidade de aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Nesse sentido, diminui os impactos biológicos, psicológicos, econômicos e sociais de uma doença com potencial incapacitante e letal, sendo uma opção de tratamento para casos de falha terapêutica do tafamidis no estágio 1 da doença e para pacientes no estágio 2, para os quais, no momento, não existe alternativa terapêutica no SUS. Foi considerado, ainda, que o Estado deveria garantir o direito à saúde por se tratar de uma doença rara e de elevada frequência no Brasil. A incorporação também se justificaria pelo aumento do gasto estatal decorrente da judicialização da demanda e dos custos relacionados ao agravamento da doença. Nas contribuições técnico científica, houve 224 contribuições de profissionais, 47 de organizações não governamentais e 2 empresas privadas. Diversas contribuições de opinião foram sintetizadas em 7 itens, aumento de sobrevida, melhora da qualidade de vida, autoadministração de medicamento, sob monitoramento não há problemas de plaquetopenia, opção para tratamento da PAF estágio 2, consenso brasileiro já indica esta tecnologia e evita a perda da deambulação. Além disso houve posicionamento de diversas entidades e todas formalizaram posicionamento favorável a incorporação da tecnologia no SUS. Secretarias de saúde da Bahia, de Minas Gerais e de São Paulo, também contribuíram indicando seu gasto com a tecnologia de forma judicializada. No campo das evidências, 2 estudos foram analisados, o de extensão de 3 anos do ensaio clínico NEURO-TTR que mostrou manutenção de sua eficácia e de segurança e um estudo com uma pequena coorte brasileira, mas só com dados descritivos do seu seguimento de 74,5 semanas, em média, de exposição a tecnologia. Em relação a avaliação econômica não houve mudanças no preço da tecnologia, somente uma atualização do desconto frente a atualização da tabela CMED e nenhuma mudança na estrutura e probabilidades de transição ocorreram, mantendo assim os mesmos resultados da análise de custo-utilidade. Na análise do impacto orçamentário, foi realizado um exercício utilizando de dados advindos das secretarias de saúde e de contratos firmados com o Dlog, que aumentou de forma significativa a população potencial de uso da tecnologia aumentando de forma significativa a estimativa do impacto orçamentário incremental em cada ano, resultando em uma modificação do acumulado de 5 anos de R\$ 100 milhões para quase R\$ 560 milhões. Desta forma, sem maiores modificações do que foi analisado e recomendado na avaliação inicial, o Plenário concluiu que não havia argumentos para modificar a recomendação inicial.

Recomendação final: Após discussão do plenário, nenhuma evidência adicional foi apresentada na consulta pública, e ficou entendido que há evidência de eficácia e perfil de segurança, mas ambas as métricas apresentam incerteza em relação a sua magnitude (tamanho do efeito), dado que há somente um único ensaio clínico e que mostra um largo intervalo de confiança dos resultados, principalmente quando os dados do subgrupo (estágio 2 da doença) são analisados. Ainda, a avaliação econômica, que apresenta fragilidade nos dados de transição dos seus estados, devido a transparência e origem dos dados, e, ainda, apresenta valor de custo efetividade incompatível com limiar de custo-efetividade recomendado pelas diretrizes atuais. Desta forma, o plenário não identificou qualquer mudança advinda da consulta pública que modificasse a sua recomendação preliminar. Assim, os membros do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias presentes na 132ª Reunião Ordinária Conitec, no dia 07 do mês de agosto de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 da doença. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 919/2024.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 da doença, publicada no Diário Oficial da União, número 193, seção 1, página 238, em 04 de outubro de 2024.

Compêndio econômico:

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	R\$ 45.064,00 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 23.883,93 (PMVG 18%) R\$ 16.284,77 (Preço proposto sem imposto, sob a perspectiva de importação direta)
Desconto sobre preço CMED (PMVG 18%)	47%
Custo de tratamento por paciente	R\$ 846.808,04 / ano (+ R\$ 116,61/ano de Vitamina A)
RCEI e RCUI	R\$ 4.495.028,51 / AVAG e R\$ 1.587.709,52/AVAQ
População estimada	118 no 1º ano e 149 no 5º ano
Impacto Orçamentário	R\$ 99.923.349 no 1º ano e R\$ R\$ 559.740.114 no 5º ano

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A amiloidose sistêmica é causada pelo enovelamento de proteínas, por deposição extracelular de amiloide levando à disfunção orgânica. A 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)

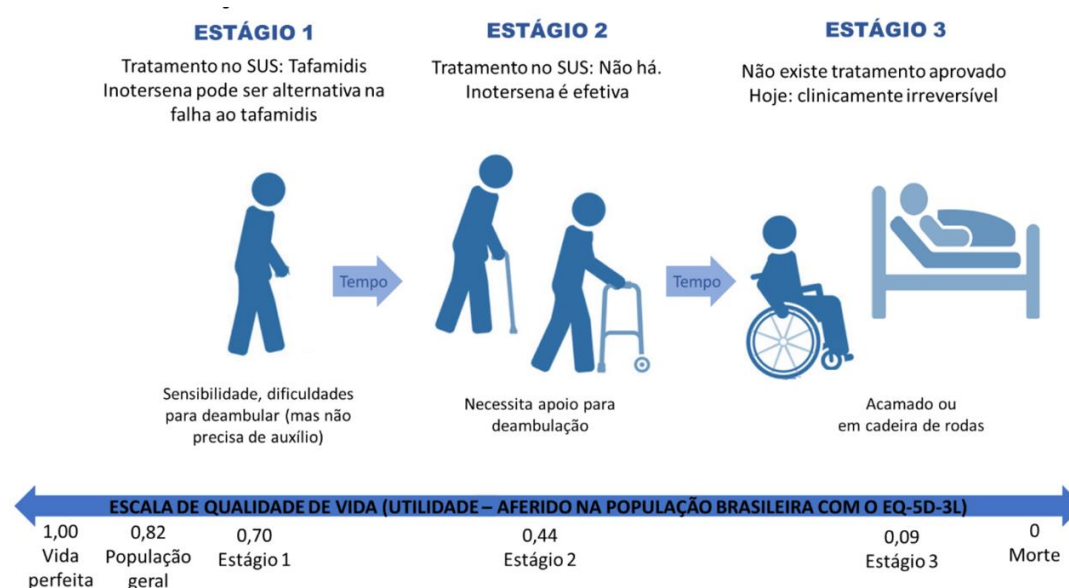
A PAF-TTR é um distúrbio autossômico dominante e até o momento mais de 100 mutações de TTR diferentes foram identificadas em todo o mundo, essas mutações desestabilizam a proteína TTR. Os fenótipos PAF-TTR diferem de acordo com o tipo de mutação TTR, região geográfica e outros fatores ainda não identificados. 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 pessoa a cada 100.000 habitantes é diagnosticada com amiloidose familiar relacionada à transtirretina, embora se acredite que esta doença seja significativamente subdiagnosticada.(3–5) Trata-se de 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 a expectativa de vida varia de 3 a 15 anos após o diagnóstico.

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 e deterioração neuropática adicional.
- Estágio 3 – Pacientes graves que apresentam fraqueza generalizada e confinados à cadeira de rodas ou acamados.

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



Fonte: Ilustração retirada do dossiê do demandante

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.

Na suspeita de polineuropatia, o exame neurológico deve ser realizado em busca de sinais de neuropatia axonal sensorio-motora dependente do comprimento, que afeta a temperatura e a detecção de dor nos pés. O paciente deve ser submetido a um exame neurológico completo, que pode incluir testes eletromiográficos como resposta simpática da pele (SSR), testes sensoriais quantitativos, respiração profunda da frequência cardíaca e outros testes autonômicos, definidos a partir da 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 Avaliação da progressão da doença

A quantificação eficaz da carga da doença amiloidose hereditária é um desafio, pois não há testes que capturem a extensão dos sintomas. Mesmo com a avaliação dos sinais e sintomas da doença, 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.(6) A avaliação da doença é realizada por meio de ferramentas como o *Neuropathy Impairment Score*

(NIS), que avalia a força muscular, a sensibilidade e os 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.(7,8)

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.(6,8) 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 a mais de dois pontos é definida como a alteração clínica significativa mínima detectável.(9,10)

O NIS e seus subescores e testes neurofisiológicos modificados+7 (mNIS+7) detectam, caracterizam e dimensionam adequadamente as anormalidades da polineuropatia e sua gravidade.(9) 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; oito de perda de sensação e sete testes neurofisiológicos de pressão ao toque, dor, calor e frequência cardíaca durante a respiração profunda). A pontuação da escala pode variar entre 0 a 346,3 pontos.(8,9,11)

A escala Norfolk QOL-DN é um instrumento para avaliar a qualidade de vida na polineuropatia diabética e é composta por 46 itens, relacionados a: avaliação de fibras nervosas, duração dos sintomas, complicações relacionadas e problemas físicos que interferem em atividades rotineiras do paciente e um indicador 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.(10,11)

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), avaliação eletrofisiológica e exames laboratoriais que incluem a medição de parâmetros cardíacos e renais.(3)

4.3 Tratamento recomendado

O diagnóstico de amiloidose associada à TTR é confirmado por testes genéticos e biópsia, o paciente é avaliado e recomendado ou não para a realização de transplante de fígado, pois este é o órgão fonte da proteína amiloidogênica mutada. 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). 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.

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 momento crucial, o que leva 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.(3,12)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 (estágio 1) e não submetidos a transplante hepático.(5) No entanto, os pacientes em estágio 2 da doença, caracterizada pela necessidade de suporte na deambulação, o tratamento da doença apresenta necessidade de tratamento mais eficaz, pois não há opção terapêutica aprovada para este estágio da doença.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O inotersena 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. 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.

Assim, inotersena é um silenciador do gene TTR que reduz os níveis de proteína TTR variante e selvagem secretada pelo fígado, órgão que é a fonte primária da produção de TTR. Ao silenciar a produção da proteína TTR e diminuir a quantidade desta proteína circulante no plasma, pode haver uma redução de depósito de fibrilas amiloides de TTR e pode, portanto, retardar, interromper ou reverter a progressão da doença e, conseqüentemente, a melhorar a qualidade de vida dos pacientes tratados.

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 em pacientes adultos 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	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 dabigatrano.</p> <p>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.</p>
Eventos adversos	<p>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%).</p>
Exigência para suplementação de vitamina A	<p>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.</p>

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\$ 16.284,77 para a solução 284mg/1,5 ml com 1 seringa preenchida. Um comparativo entre o preço proposto pelo demandante, o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), e o preço praticado pelo Departamento de Logística em Saúde e inseridas no banco de preços em saúde (BPS) estão apresentados no Quadro 2. O preço proposto pelo demandante corresponde ao desconto de 47% sobre o valor preconizado pela tabela CMED.

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

Quadro 2. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço proposto	PMVG (PMVG 18%) † (Sem imposto) ††	Preço praticado em compras públicas†††
Inotersena 284mg/1,5 ml	<i>Preço por uma seringa</i>	<i>Preço por uma seringa</i>	<i>Preço por uma seringa</i>
	R\$ 22.855,43 (PMVG18) R\$ 16.284,77*	R\$ 43.123,25† R\$ 30.725,99††	R\$ 40.836,61†††
	<i>Preço por 4 seringas</i>	<i>Preço por 4 seringas</i>	<i>Preço por 4 seringas</i>
	R\$ 65.139,08*	R\$ 172.493,00† R\$ 122.903,98††	R\$ 163.346,44†††

* Sem os impostos (PIS/COFINS), visto que o medicamento pode ser adquirido por importação direta do próprio MS.
† Preço de uma seringa. Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, atualizada em 04/03/2024. 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 18/03/2024. Acessado em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>.

5.1.1. Programa de acompanhamento de pacientes

A empresa, se compromete, como descrito no dossiê de pedido de incorporação, que pacientes com PAF-TTR, que tenham prescrição médica de inotersena terão acesso ao programa AMAH –Atendimento e Monitoramento em Amiloidose Hereditária. O objetivo do programa é prestar acompanhamento continuado durante o tratamento com o inotersena e monitorar parâmetros de segurança.

Deste modo, os pacientes do SUS poderão acessar o programa, e que será totalmente gratuito, através da central de atendimento por meio do 0800 ou outros canais de comunicação, como SMS, e-mail, visitas presenciais, videoconferência e materiais educativos. Nas visitas presenciais, o paciente receberá o auxílio de um(a) enfermeiro(a) que dará suporte para aplicações do medicamento, monitoramento de exames e auxílio em relação ao monitoramento de segurança do tratamento com inotersena.

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

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

A empresa PTC salientou que o programa não interfere nem substitui o acompanhamento com o médico responsável pelo paciente. Entretanto, contribui para a garantia de um tratamento adequado, com monitoramento da segurança do tratamento com o medicamento e mais detalhes do programa podem ser lidos no dossiê do demandante.

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 (PAF-TTR) em pacientes adultos na fase 2 da doença, visando avaliar sua incorporação 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, com 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 27 de abril de 2023, o demandante selecionou seis estudos, reportados em 24 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. No entanto, apesar da questão de pesquisa ser referente ao estágio 2 da doença, foram incluídos artigos e descritos informações referentes a efetividade e segurança nos demais estágios da doença.

Mesmo considerando a busca adequada, considerou-se 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 abril de 2023. 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 15 de janeiro de 2024.

A estratégia de busca utilizada pela Conitec foi a mesma do demandante. 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 24 referências incluídas, há estudos referentes à resumos de congresso, referentes à estudos de pacientes com cardiomiopatia amiloide por transtirretina e referente a inquérito online.

Quadro 4. Avaliação pela SE/Conitec dos estudos selecionados pelo demandante.

Estudos incluídos pelo demandante	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Benson et al., 2018(11)	X	
Brannagan et al., 2020 (13)	X	
Yarlas et al., 2023 (14)	X	

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pela SE/Conitec, percebe-se que menos estudos foram incluídos em comparação ao demandante, foram incluídos apenas 1 estudo (pivot)(11) e mais dois estudos, um de análise post-hoc(14) e 1 de análise de extensão open-label(13). Esta discrepância pode ter ocorrido em função dos critérios de elegibilidade dos estudos estabelecidos pela SE/Conitec. 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 quando comparados a cuidados usuais.

6.3. Evidência clínica

Benson et al, 2018 (Estudo NEURO-TTR)(11)

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 e 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 tafamidis meglumina ou diflunisal *versus* nenhum tratamento anterior. Pacientes de ambos os grupos receberam suplementação de vitamina A durante todo o estudo.

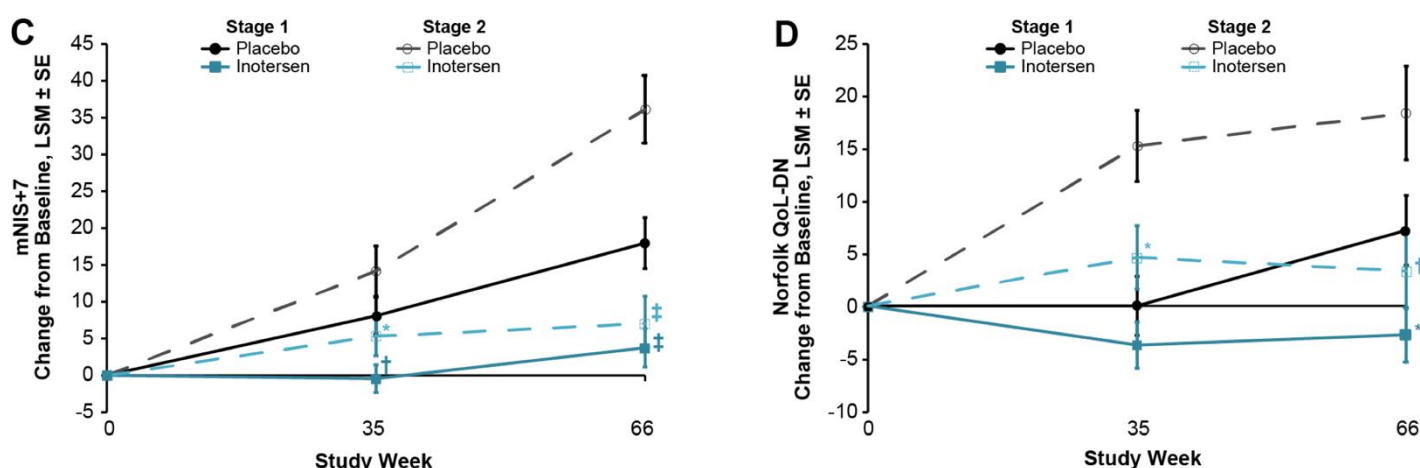
O estudo teve como desfechos primários a alteração nas escalas mNIS+7 que verifica a função do sistema nervoso periférico e o Norfolk QoL-DN que avalia a qualidade de vida dos pacientes. Foi considerada como uma alteração significativa detectável uma alteração de dois pontos nos escores avaliados, sendo 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 e 346,3, em que 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), 58% haviam recebido anteriormente tafamidis meglumina ou diflunisal e 63% tinham cardiomiopatia. Dos 172 pacientes que foram incluídos, 139 (81%) completaram o período de seguimento de 15 meses. No entanto, somente 56 (32,5%) pacientes tinham doença em estágio 2. Um total de 25 (22%) 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.

Na análise de subgrupos, os pacientes em estágio 2 da doença, na semana 35 de tratamento, observa-se uma tendência de diferença na alteração média dos mínimos quadrados em relação a linha de base para o mNIS+7, e na semana 66 a diferença foi estatisticamente significativa, -29,12 pontos (IC 95%, -40,22 a -18,02; $P < 0,001$), e na escala Norfolk QoL-DN a diferença foi de -15,04 pontos (IC 95%, -26,15 a -3,92; $P = 0,008$) quando comparado com o grupo placebo. Note na Figura 2 os resultados do subgrupo estágio 2, que estão na linha pontilhada.

Figura 2. Mudança da linha de base nos pontos primários escalas mNIS+7 e Norfolk QoL-DN, de acordo com o estágio da doença.



Fonte: Dossiê do demandante e conferido no apêndice publicado pelo estudo NEURO-TTR

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.

Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram reportados em oito (7%) pacientes 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 à 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, foram relatadas glomerulonefrite e trombocitopenia em três pacientes (3%). 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: O estudo foi desenhado e tem tamanho do estudo para a população toda da amostra randomizada, n=172. No entanto, somente 56 (32,5%) pacientes tinham doença em estágio 2, e apesar do menor poder do estudo os resultados são estatisticamente significativos e tamanho de efeito substancial, mas os resultados apresentam imprecisão e são sobre um desfecho composto. Além disso, há uma perda significativa de pacientes ao longo do estudo, 21,5%, sendo que a maioria saiu por evento adverso e/ou por progressão da doença.

Brannagan et al, 2020 - Extensão do estudo NEURO-TTR (13)

Estudo de extensão do ensaio clínico randomizado NEURO-TTR descrito acima. 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 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, de vitamina A.

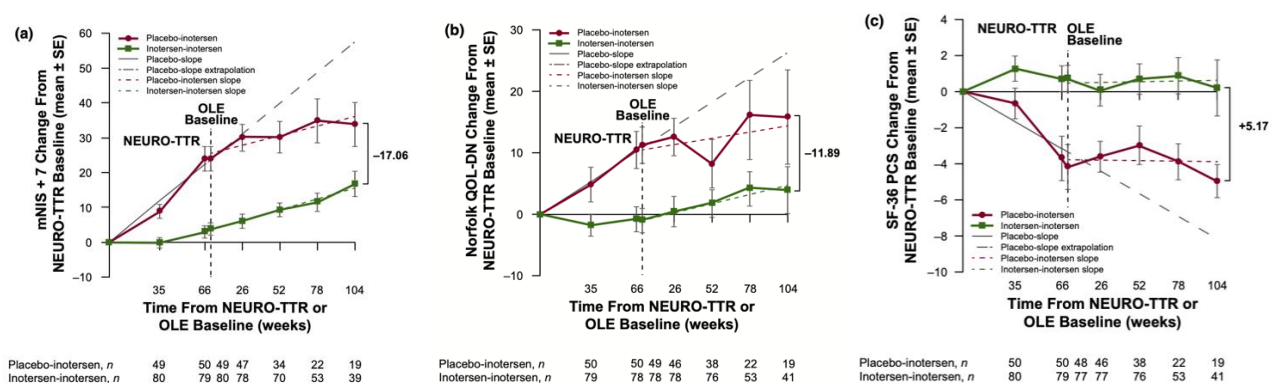
Neste estudo de extensão, a análise foi sobre todos os pacientes que receberam inotersena, incluindo os pacientes que receberam placebo no estudo NEURO-TTR na fase do ensaio clínico, constituindo o grupo “placebo-inotersena” enquanto os pacientes randomizados para inotersena continuaram a receber inotersena 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 Health Survey 36, 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 piora na 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 (inotersena-inotersena) e 50 do grupo placebo começaram a receber inotersena (placebo-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 pessoas que utilizaram o placebo durante o estudo NEURO-TTR.

Neste 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 da doença demonstrada pela avaliação mNIS+7, Norfolk QOL-DN e SF-36 ao longo do tempo, em comparação com a piora simulada dos resultados do grupo placebo na fase do ensaio clínico.

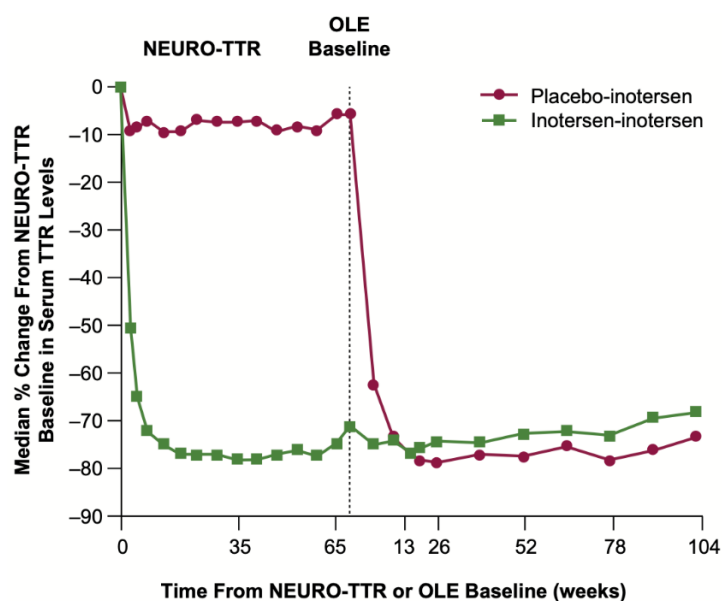
Figura 3. Alteração média da linha de base do NEURO-TTR para a extensão aberta (OLE) na semana 104 nas medidas de eficácia. (a) mNIS + 7; (b) Norfolk QoL-DN); (c) Componente Físico (PCS) do Short-Form 36 itens, versão 2 (SF-36).



Fonte: Figura 4 do estudo 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. Eur J Neurol. 2020 Aug; 27(8): 1374–1381.

No estudo NEURO-TTR, os níveis séricos de TTR alcançaram um estado de equilíbrio na semana 13 no grupo inotersena. No estudo de extensão, esses níveis reduzidos de TTR foram mantidos no grupo inotersena-inotersena até a semana 104, em que 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 mantiveram o seu limiar até a semana 104, como pode ser observado no Figura 4.

Figura 4. Níveis de TTR nos grupos placebo-inotersena e inotersena-inotersena



Fonte: Figura 2 do estudo 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. Eur J Neurol. 2020 Aug; 27(8): 1374–1381.

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 que acompanhou a exposição de longo prazo ao inotersena resultou em eficácia continuada após 2 anos, mas algumas preocupações adicionais de segurança devem ser observadas. Já no fluxograma de seguimento do estudo podemos observar uma maior taxa de descontinuação no grupo inotersena-inotersena, sendo a maioria por eventos adversos e/ou eventos adversos sérios. Os eventos adversos que necessitaram de tratamento ocorreram em 66 (48,9%) de toda a coorte, sendo que 19 (14,1%) descontinuaram o tratamento, e destes, 15 (79%) indivíduos eram do grupo inotersena-inotersena. Mesmo assim, os autores consideraram que somente 5 casos estavam relacionados ao inotersena.

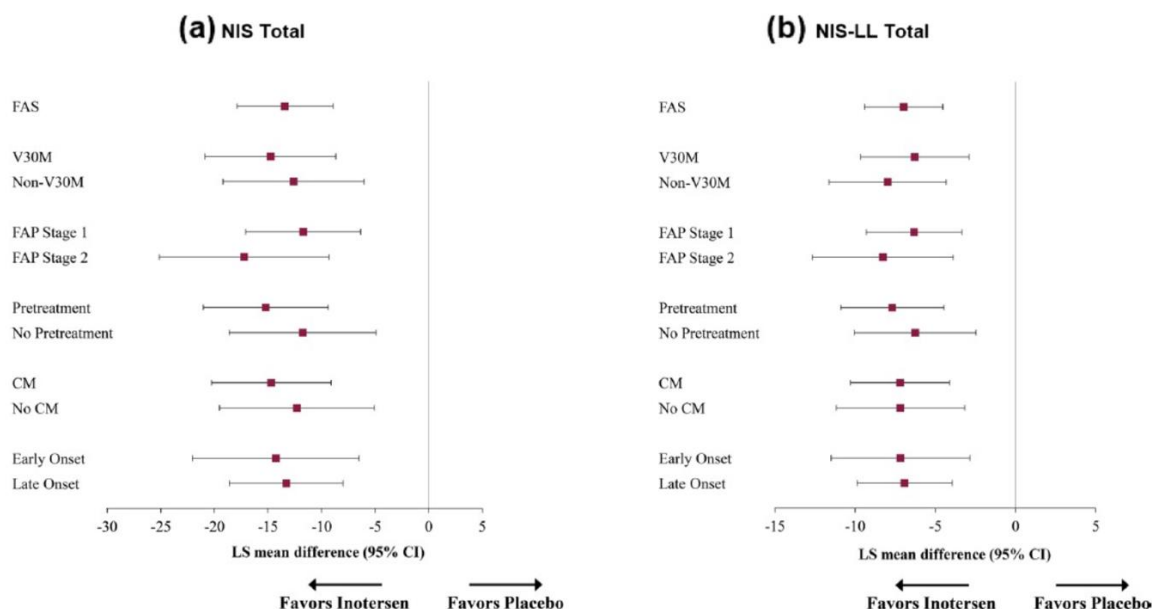
Limitações: Estudo de extensão é um estudo open-label exploratório, e o fator de retirada do cegamento pode influenciar os resultados dos desfechos compostos analisados. Além disso, para o contexto desta incorporação a análise não separa os resultados em pacientes em estágio 1 e 2. Importante observação deve ser sobre a retirada substancial da amostra por eventos adversos e não é claro como a análise dos resultados de eficácia lidaram com a retirada dos pacientes ao longo do seguimento. Entretanto, o estudo mostra o efeito farmacodinâmico da tecnologia e os resultados de eventos adversos de longo período de exposição ao inotersena.

Yarlas et al, 2023 – Análise post-hoc do estudo NEURO-TTR(14)

Yarlas e colaboradores apresentaram análises post hoc do estudo NEURO-TTR, dos escores NIS e NIS-LL, em subgrupos de pacientes definidos por características clínicas. Entre os pacientes com estágio 2 da doença, foram considerados 35 pacientes do grupo inotersena e 17 pacientes do grupo placebo.

Entre os subgrupos analisados, o subgrupo de pacientes com estágio 2 apresentou os melhores resultados em comparação aos demais, em quase todas as avaliações de NIS e NIS-LL, Figura 5. A diferença média neste subgrupo, entre a avaliação basal e a avaliação na semana 65, foi de -17,2 pontos no escore total de NIS, e de -8,3 pontos no escore total de NIS-LL, indicando resultados a favor do inotersena. No entanto, note o intervalo de confiança amplo devido a análise de subgrupos para os pacientes em estágio 2 ser muito reduzido, aproximadamente 30% da amostra.

Figura 5. Variação média entre a avaliação basal e final no escore NIS (a) e NIS-LL (b) nos subgrupos analisados.(14)



A cor rosa nas médias indica diferença significativa em relação ao placebo ($p < 0,05$).

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

Fonte: Yarlas et al., 2023 *Apud* dossiê do demandante

Limitações: Estudo de análise post-hoc exploratório, usando análise de partes do questionário mNIS+7, com baixo poder para análise de subgrupos, conferindo análise univariada e com largo intervalo de confiança (95%).

6.3.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Após 66 semanas de tratamento com inotersena 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, os escores nos instrumentos mNIS+7 e Norfolk QOL-DN, avaliados no estudo 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, inclusive nas ferramentas que são mais sintéticas e clínicas como o NIS e o NIS-LL. 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, com algumas preocupações adicionais de segurança, que devem receber monitoramento constante, mas mesmo assim demonstrando segurança do uso de inotersena em longo prazo.

6.3.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

As principais preocupações de segurança identificadas no tratamento com uso de inotersena foram a ocorrência de trombocitopenia, de glomerulonefrite e maior proporção de mortes por qualquer causa (cinco pacientes no grupo inotersena no estudo NEURO-TTR, em comparação com nenhum no grupo placebo). Em relação à maior proporção de mortes, não se pode afirmar se foram devido à aceleração da doença, 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.

Mas é notável que o medicamento tem altas taxas e eventos adversos, e mesmo com pouco poder do estudo, pode-se notar uma maior proporção de eventos adversos em relação ao grupo placebo, a maioria contornável com suspensão do inotersena e alguns com necessidade de tratamento do evento adverso.

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) da Cochrane Collaboration.

A avaliação do risco de viés do estudo NEURO-TTR está resumida na Figura 6. Assim como a avaliação feita pelo demandante, ao proceder com a avaliação também foi encontrado um baixo risco de viés em todos os desfechos e domínios avaliados. Esse estudo foi considerado de alta qualidade metodológica, por apresentar baixo risco de viés para a classificação das intervenções, dados faltantes, avaliação dos desfechos, e relato seletivo de desfechos.

Figura 6. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase III seguindo os critérios do RoB 2.0.

<u>Estudo</u>	<u>Desfecho</u>						<u>Risco</u>
		<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Global</u>
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 em que os resultados são baseados em questionários para avaliação dos escores, o médico responsável pela avaliação era independente e não estava ciente das atribuições do grupo de estudo, não estava envolvido com os cuidados dos pacientes. 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.

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 moderada, portanto, há moderada confiança na estimativa do efeito que pode estar próximo do verdadeiro efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente do efeito estimado, para a comparação com placebo nos desfechos de eficácia e foi considerada baixa para o desfecho de eventos adversos, pois a estimativa de efeito é limitada e o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente do efeito estimado.

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 de 346,3)

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	38	18	A diferença na alteração média dos mínimos quadrados desde a linha de base até a semana 66 entre os dois grupos (inotersena versus placebo) foi de -29,1 pontos (IC 95% -40,2 a -18,0; P <0,001)		⊕⊕⊕⊕ Moderada
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----	----	--	--	------------------

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

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	38	18	A diferença na alteração média dos mínimos quadrados desde a linha de base até a semana 66 entre os dois grupos (inotersena versus placebo) foi de -15,0 pontos (IC 95%, -26,2 a -3,9; P=0,008)		⊕⊕⊕⊕ Moderada
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----	----	---	--	------------------

Eventos adversos

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	Muito grave ^b	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, ao acaso ou a alguma outra causa. A implementação de monitoramento aprimorado ocasionou a 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.		⊕⊕⊕⊕ Baixa
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	---	-----	----	---	--	---------------

^a A estimativa do efeito foi realizado sob um único ensaio clínico, com n pequeno e em um subgrupo da amostra.

^b O número de eventos é muito pequeno para cada evento adverso e nenhuma estimativa comparativa pode ser realizada com precisão.

Observação: 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 o 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 (15) 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	Adequado à proposta.
	Comparador: Cuidados usuais sem tratamento específico	
População em estudo e subgrupos	Pacientes polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR) em estágio 2	Adequado à proposta.
Desfecho(s)	Anos de vida ajustados por qualidade - AVAQ (QALY - <i>Quality-Adjusted Life-Year</i>);	Adequado à proposta.
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> - 100 anos com análise de sensibilidade para 85 anos	Adequado, visto que a taxa de sobrevivência dos brasileiros segundo o IBGE é de 85 anos de idade e os resultados não terão impacto nas duas simulações.
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	Parcialmente adequado à proposta. É necessário melhor esclarecimento da transição do estágio 2 para 1 no modelo e a referência das probabilidades utilizadas na transição entre os estágios
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 (16), no qual cerca de 71% dos pacientes estariam em estágio 1, 19% no estágio 2 e 10% no estágio 3, com média de idade de 32,5 anos, com 52,5% da coorte composta por homens. Dado a solicitação específica para o estágio 2 da doença, a coorte do modelo iniciará com 0% no estágio 1 da doença e 100% no estágio 2 da doença.

O modelo proposto pelo demandante, foram equiparadas aos modelos apresentados nas agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o modelo inclui quatro estados de saúde:

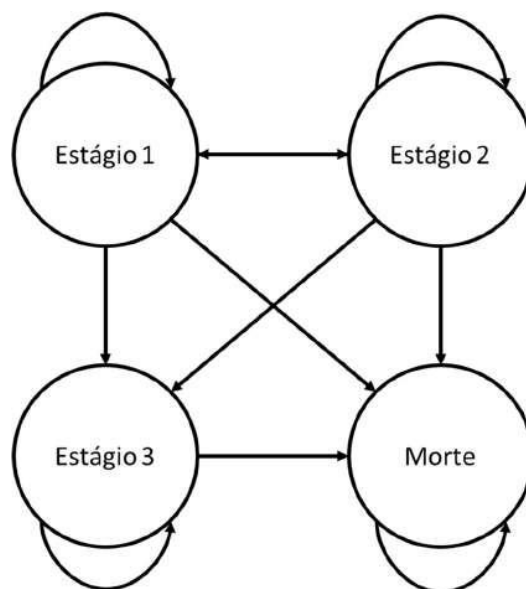
- Estágio 1: pacientes sem necessidade de auxílio para deambulação. O paciente pode estar nesse estágio no tratamento de suporte, em tratamento com inotersena, ou com tratamento com Inotersena descontinuado.
 - Estágio 2: pacientes com necessidade de auxílio para deambulação. O paciente pode estar nesse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

O demandante considerou que o paciente quando atinge o estágio 3 da doença deve descontinuar o uso de inotersena, pode regredir do estágio 2 ao estágio 1, contudo, não pode regredir do estágio 3 para estágios anteriores (Figura 7) uma vez que o modelo não assume o tratamento nesse estágio da doença. O estágio morte foi definido 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. Além disso, o transplante hepático não é uma alternativa nessa população, uma vez que é restrito ao estágio 1 da doença.

Alinhado ao modelo utilizado em outras agências e analisadas pela Conitec, na análise anterior do tema, foi considerado ciclos, no modelo, a cada 28 dias. A mortalidade dos indivíduos, nesse meio tempo, segue a tábua de mortalidade do IBGE, contabilizado a partir do nosso caso-base (definido como 32,5 anos), ajustado para o risco incremental de morte atribuído à doença, conforme estimativas da literatura e 100 anos foram utilizados como limite de idade da coorte.

A taxa de desconto para custos e efetividade foi de 5% e apesar dos ciclos curtos uma correção de meio ciclo foi utilizada.

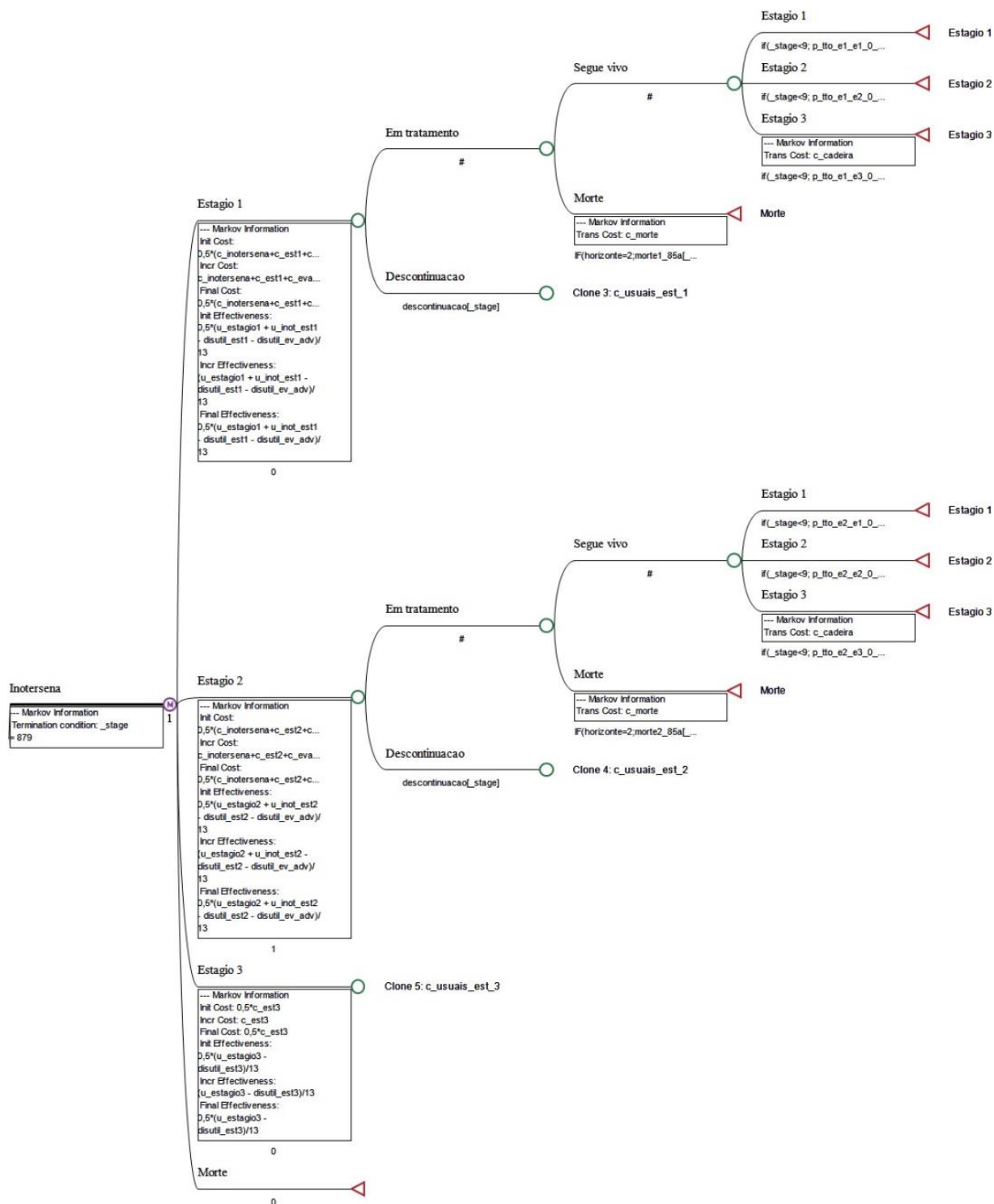
Figura 7. Representação esquemática da estrutura do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade, apresentado pelo demandante.



Fonte: Dossiê do demandante

A Figura 8 mostra a estrutura do modelo do TreeAge, que ajuda a entender os estados de transição do modelo de Markov utilizado. Note que no início da estrutura está escrito inotersena, mas a estrutura do comparador é exatamente a mesma.

Figura 8. Estrutura do modelo em TreeAge



Fonte: Dossiê do demandante

Parâmetros de efetividade

Para a avaliação da efetividade o demandante utilizou dados não publicados do estudo NEURO-TTR(11) de transição entre os estágios da doença na população do estudo NEURO-TTR, no entanto, estes dados não foram possíveis

de serem verificados. Na Tabela 2 e na Tabela 3 estão os dados apresentados pelo demandante, com as probabilidades de transição para pacientes com cuidados usuais. Pacientes que descontinuem o tratamento com inotersena passam a ter probabilidades de progressão idêntica ao grupo de cuidados usuais. Foram calculadas as probabilidades para os intervalos de tempo de 0 a 35 semanas, e de 35 a 66 semanas e para período superior a 66 semanas, foram utilizados os parâmetros observados no intervalo entre 35 e 66 semanas, conforme referência do estudo NEURO-TTR, em que os dados não estão públicos pela revista e nem pelos autores. Um dado que é mostrado na Tabela 2 e Tabela 3 que causa estranheza são os dados de transição do estágio 2 para o estágio 1, e estes dados merecem uma melhor explicação do demandante, dado o contexto de progressão natural da doença em relação ao acometimento dos neurônios.

Tabela 2. Progressão clínica com o uso do Inotersena

Evolução	Inotersena: 0 a 35 semanas			Inotersena: 35 a 66 semanas		
	N	% (35 sem)	% (4 sem)	N	% (31 sem)	% (4 sem)
Estágio 1 -> 1	49 -> 39	79,59%	97,43%	45 -> 40	88,89%	98,49%
Estágio 1 -> 2	49 -> 10	20,41%	2,57%	45 -> 5	11,11%	1,51%
Estágio 1 -> 3	49 -> 0	0%	0%	45 -> 0	0%	0%
Estágio 2 -> 1	39 -> 9	23,08%	2,95%	31 -> 8	25,81%	3,78%
Estágio 2 -> 2	39 -> 27	69,23%	96,14%	31 -> 22	70,97%	95,80%
Estágio 2 -> 3	39 -> 3	7,69%	0,91%	31 -> 1	3,23%	0,42%

Fonte: Dossiê do demandante com referência ao estudo NEURO-TTR

Tabela 3. Progressão clínica com cuidados usuais (grupo placebo).

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%

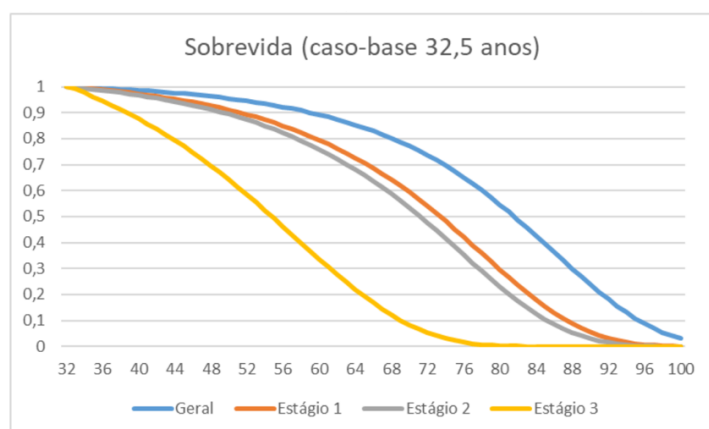
Fonte: Dossiê do demandante com referência ao estudo NEURO-TTR

A mortalidade da população geral foi baseada na tábua de mortalidade do IBGE de 2019.(17,18) Apesar das tábuas de mortalidade para o ano de 2020 estar disponível, o demandante optou por utilizar as estimativas de 2019 devido a potenciais distorções nas estimativas devido ao COVID-19. Uma vez que os dados do IBGE não compreendem taxas de mortalidade ano a ano para idade igual ou superior a 80 anos, foi feita extrapolação da taxa de mortalidade (função exponencial, utilizando idade entre 60 e 79 anos como parâmetros de entrada. As estimativas de mortalidade foram ajustadas para representar um ciclo de 4 semanas, e como não há dados brasileiros sobre mortalidade em pacientes com

PAF-TTR, os dados foram obtidos da avaliação do NICE, que sugeriram a utilização da tabela 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 (19), dados advindos do estudo de Suhr e colaboradores. O demandante usou estes padrões e descreveu que os dados foram baseados no estudo de Suhr et al., 2015.(20) No entanto, este estudo de Suhr et al.(20) referenciado no dossiê não traz informações sobre probabilidade de transição entre os estágios da doença e de mortalidade. Desta forma, o documento do NICE(19) foi analisado e foi encontrado que os dados, acima citados, foram retirados em um outro estudo de Suhr et al., 1994(21) referenciado pelo documento do NICE(19) que traz dados sobre sobrevida de uma coorte de 27 pacientes, no qual 13 (48%) pacientes foram a óbito. Desta forma, os dados de mortalidade têm alto grau de incerteza, e a análise de sensibilidade deveria ser feita para melhor entendimento do impacto deste parâmetro nos resultados da ACE.

Abaixo, podemos observar a curva de sobrevida para cada estágio da doença, Figura 9, encaminhado pelo demandante. Mas como citado anteriormente, os dados para a modelagem de sobrevida carregam alto grau de incerteza nos parâmetros utilizados.

Figura 9. Curvas de sobrevida projetadas, de acordo com o estágio da doença.

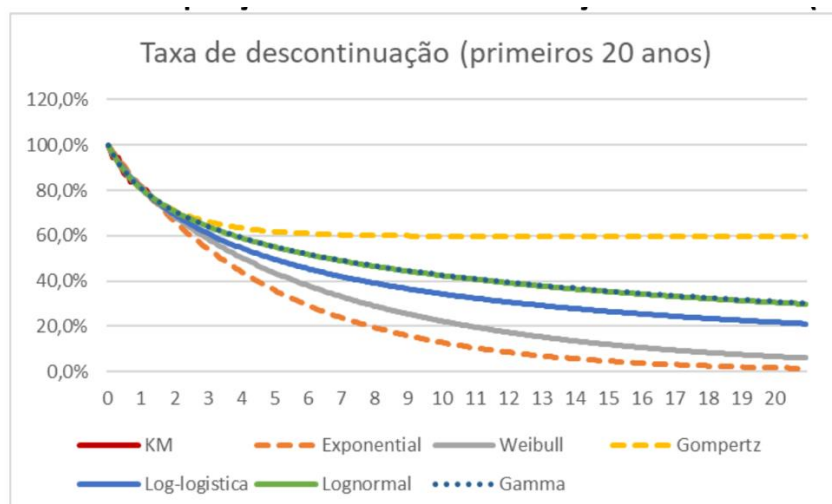


Fonte: Dossiê do demandante.

Taxa de descontinuação

No estudo NEURO-TTR, ficou evidente uma taxa de descontinuação significativa, dos 112 pacientes que utilizaram inotersena, em um período de 66 semanas, 25 (22,3%) interromperam a medicação. O entendimento é que há uma taxa de descontinuação maior no início do uso do medicamento, devido principalmente a eventos adversos, com uma maior tolerância ao longo do tempo. Para a estimativa da taxa de descontinuação, foi aplicada a mesma abordagem utilizada no NICE, com uma extrapolação das curvas para o horizonte de tempo do estudo e optado pelo uso da mesma extrapolação sugerida pelo NICE (log-logística). No entanto, os dados de descontinuação do estudo NEURO-TTR é referente à toda a coorte ao final do estudo e não está claro ou público os dados que foram utilizados para a extrapolação dos dados mostrados na Figura 10.

Figura 10. Curvas de extrapolação da taxa de descontinuação do Inotersena (20 anos).



Fonte: Dossiê do demandante.

Utilidade decorrente do estágio da doença:

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 parâmetros de utilidade foram utilizados os apresentados por Stewart et al 2017 (estudo não encontrado, demandante necessita fornecer este estudo) consistindo em análise retrospectiva do THAOS, com dados até janeiro de 2016, selecionando apenas pacientes brasileiros. O instrumento de qualidade de vida aplicado foi o EQ-5D-3L, estando disponíveis dados para 93 pacientes, com valores de utilidade diferenciados para pacientes com e sem mutação Val30Met. Este parâmetro de utilidade pode ser considerado bem consistente, pois segue a recomendação preferencial das diretrizes brasileiras para o uso de utilidade em avaliações econômicas consiste na medida utilizando o EQ-5D-3L como instrumento, em população nacional, com os diferentes espectros da doença em questão. Os valores de utilidade agregados por estágio, utilizados no modelo, estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Parâmetros de utilidade para o modelo.

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

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

Fonte: Dossiê do demandante.

Há um estudo de Inês et al, 2020(22) com dados da população brasileira com uma coorte de 733 pacientes com dados estratificados por estágio da doença, que trazem dados próximos aos apresentados para o estágio I e II, mas com

diferença significativa para o estágio 3. Análise de sensibilidade deve alcançar estes parâmetros para melhorar a incerteza dos dados apresentados e com referência não transparente.

Utilidade decorrente da melhora sintomática dentro de um mesmo estágio:

Para esse domínio, seguiu-se a abordagem utilizada pelo ICER em seu relatório de avaliação de tecnologia.(23) Em modelos econômicos anteriores de PAF-TTR, escores da Norfolk QOL-DN foram mapeados com o instrumento EQ-5D, permitindo que diferenças na Norfolk QOL-DN fossem convertidas em utilidades.(24) A estimativa de utilidade pode ser dada pela equação abaixo:

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

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

Este cálculo é adequado, pois o tratamento com inotersena melhora a qualidade de vida (representado pelo escore Norfolk QOL-DN) sem necessariamente haver mudança do estágio da doença. Desta forma, foi estimado que o ganho de utilidade nos primeiros 12 meses em 0,048 para o estágio 1 e de 0,072 para os estágios 2 e 3, com o uso de inotersena. Uma vez descontinuado o medicamento, há perda desse benefício adicional. Da mesma forma, não há ganho incremental no estágio 3, uma vez que no modelo houve interrupção do tratamento nesse estágio. Assim, para representar a melhora da qualidade de vida “intra-estágio” da doença, utilizamos a utilidade incremental com o uso de inotersena apresentada na Tabela 5.

Tabela 5. Utilidade incremental intra-estágio em função do uso de inotersena.

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

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

Desutilidade devido a eventos adversos (somente para inotersena):

Consideramos que os eventos adversos decorrentes do uso de inotersena poderiam ter impacto negativo na qualidade de vida. De forma a representar esse impacto, replicamos os mesmos parâmetros utilizados na avaliação do NICE.(19) Para cada um dos eventos adversos, multiplicamos a desutilidade estimada pelo período que impactaria na qualidade de vida para definir a desutilidade relativa a cada evento. Após, multiplicamos essa desutilidade pela incidência relativa do evento. Então, somamos todas as desutilidades de forma a identificar o impacto médio na qualidade de vida em cada paciente por ciclo.

O impacto é de uma desutilidade de -0,0023790 AVAQ por ano, correspondendo a - 0,0001830 AVAQ por ciclo. A memória de cálculo é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Desutilidade decorrente de eventos adversos com inotersena.

Evento adverso	Probabilidade (por ciclo)	Duração (dias)	Desutilidade	Desutilidade do evento ^a	Desutilidade (por paciente) ^b
Glomerulonefrite	0,18%	30	-0,31	-0,025	-0,0000450
Trombocitopenia	0,12%	30	-0,108	-0,009	-0,0000108
Trombose venosa profunda	0,06%	30	-0,110	-0,009	-0,0000054
Hemorragia intracraniana	0,06%	91	-0,309	-0,077	-0,0000462
Nefrite Intersticial	0,06%	30	-0,31	-0,025	-0,0000150
Embolismo pulmonar	0,06%	30	-0,32	-0,026	-0,0000156
Acidente vascular cerebral isquêmico	0,06%	91	-0,224	-0,056	-0,0000336
Mielopatia	0,06%	91	-0,076	-0,019	-0,0000114
Disutilidade (por ciclo)					-0,0001830
Disutilidade (por ano)					-0,0023790

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

^aDesutilidade do evento dada por desutilidade do multiplicada por duração em anos

^bDesutilidade por paciente dada por desutilidade do evento multiplicada pela probabilidade de ocorrência

Desutilidade decorrente do impacto na qualidade de vida do cuidador foi colocado no modelo, no entanto, não ficou claro o porquê a desutilidade do cuidador foi levado em consideração no modelo, dado a perspectiva na avaliação econômica ser a do SUS. No entanto, na análise de sensibilidade determinística foi realizada uma análise desconsiderando a desutilidade do cuidador e desconsiderando o ganho de utilidade intra-estágio com o uso do inotersena.

7.1.2 Custos

Para calcular o modelo de custos da intervenção de inotersena, o demandante realizou buscas no banco de preços em saúde, em contratos do Departamento de Logística do Ministério da Saúde e no 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 da 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 por ciclo. Além disso, associado à intervenção, há a recomendação da utilização de vitamina A na dose de 3000U diariamente.

O demandante realizou buscas de 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 em quatro seringas (aplicação domiciliar).	R\$65.139,08
Retinol + Colecalciferol 3000U + 800U/mL. Três frascos de 10mL ^b	Suplementação com 3000UI de vitamina A (retinol) diariamente.	R\$ 8,97
Total custos direto da intervenção (por ciclo)	Inotersena (TEGSEDI®) (4 seringas) + Vitamina A	R\$ 65.148,05

^a Preço proposto para incorporação, sem imposto, considerando importação direta.

^b Banco de preços em saúde (BPS).

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

Sobre o preço proposto para o medicamento, o custo anual de aquisição da intervenção adicionado a vitamina A por paciente foi de R\$ 846.924,65. Além disso, cabem aqui alguns comentários sobre outros custos, 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.
- Para o consumo do uso da tecnologia 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 nos sistemas SIGTAP, SIA e 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.
- O demandante definiu como estágio 2 pacientes com deambulação com apoio, que implicará no custo de um andador.

Tabela 7. 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-glutamil-transferase; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica

Fonte: Demandante

Na Tabela 7 podemos observar o consumo anual e custos médios por pacientes. O dado que chama atenção é o número de consultas médicas de mais de 16 consultas no ano, isso representa mais de uma visita por mês ao médico. No entanto, devido ao baixo valor da consulta, pouco impacto nos resultados será observado se o número de consultas fosse alterado para um número menor.

Como existem poucos dados relativos ao uso de recursos para pacientes em estágio 3, considerou-se que os custos de acompanhamento seriam 35% maiores do que os custos em estágio 2, seguindo mesma premissa feita em estudo econômico publicado pelo ICER.(23)

De forma a refletir valores praticados pelo SUS, aplicou-se o fator de correção de 2,8 vezes nos serviços hospitalares e ambulatoriais, conforme práticas recentes preconizadas nas avaliações da CONITEC. Os custos, anuais e por ciclo, do acompanhamento de cada estágio de PAF-TTR, considerados pelo demandante e revisados pela Conitec estão apresentados na Tabela 8. Os custos detalhados podem ser obtidos no dossiê do demandante.

Tabela 8. Custos de acompanhamento por estágio da doença (anual e por ciclo).

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

Custos dos eventos adversos

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

Os eventos adversos considerados e suas respectivas probabilidades estão descritos na Tabela 9. Apenas no caso da trombocitopenia, foi utilizada a probabilidade de ocorrência de todos os casos de trombocitopenia (graves e não graves), pois considerou-se que este é um evento adverso relevante e bastante específico ao uso de inotersena. Importante citar que, na ocorrência de trombocitopenia, por vezes é recomendado a redução de dose de inotersena; contudo, de forma conservadora, esta diminuição no custo não foi computada. Mantendo a linha conservadora do modelo, apesar de ser esperada redução em eventos adversos ao longo do tempo (uma vez que pacientes mais suscetíveis irão descontinuar o tratamento), foi considerado a mesma probabilidade em todos os ciclos.

Os custos dos procedimentos incluídos no acompanhamento do paciente com PAF- TTR foram identificados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e do Sistema de Informações Hospitalares (SIHSUS) e estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Custo e probabilidades dos eventos adversos por ciclo.

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

^aAplicado fator de correção de 2,8 vezes.

Devido às definições dos estados transicionais de nosso modelo, onde o estágio 2 configura em deambulação com apoio, e o estágio 3 configura em ausência de deambulação, assumimos que ao atingir o estágio 3, implicará no custo com uma cadeira de rodas. Assumimos o valor médio disponível no painel de preços do Ministério da Economia (referente a 2023). Esse valor apenas é contabilizado quando há a transição do estágio 2 para o estágio 3 (transition reward), não se repetindo a cada ciclo. Adicionamos também o custo de uma hospitalização no último ciclo de cada paciente, para representar os custos de fim de vida. Esse custo ocorre apenas uma vez por paciente no modelo, sendo atribuído quando ele atinge o estado absorptivo (morte). Esses custos são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Outros custos do modelo, inseridos em transição de ciclos.

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

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

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

Análises de sensibilidade

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

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

Além disso, realizamos análise suplementar, com variação proporcional de 10% em variável de probabilidade ou de utilidade e de 50% em cada variável de custo (exceto o preço do inotersena), de forma a identificar variáveis de maior

influência no modelo. Nessa análise, as probabilidades de permanecer no mesmo estágio da doença foram ajustadas como probabilidades complementares das demais para permitir convergência do modelo.

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 6,48 AVAQ (anos de vida ganho ajustados por qualidade) com inotersena, a um custo incremental de R\$ 10,36 milhões, correspondendo a uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.587.709/AVAQ. Os resultados para a análise principal, tanto em termos de anos de vidas ganhos (AVG), quanto para AVAQ, estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11. 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\$ 74.855	1,29 AVAQ	6,48 AVAQ	R\$ 1.587.709,52 / AVAQ
	Com inotersena	R\$ 10.362.108	7,77 AVAQ		
Custo - efetividade	Cuidados usuais	R\$ 74.855	12,80 AVG	2,29 AVG	R\$ 4.495.028,51 / AVG
	Com inotersena	R\$ 10.362.108	15,09 AVG		

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.

Análise de sensibilidade determinística

Na Tabela 12 apresentamos a análise de sensibilidade para os cenários estabelecidos na análise de sensibilidade determinística. Como esperado, maior impacto é observado ao considerar a incidência de impostos (PIS, COFINS e 18% de ICMS), uma vez que onera o custo da intervenção em aproximadamente 29% (custo da intervenção por ciclo equivalente a R\$ 81.072,09 com inotersena e R\$ 9,30 com vitamina A). Nesse cenário a RCEI corresponde a R\$ 1.9 Milhões/AVAQ.

Tabela 12. Resultados de custo-utilidade incremental na análise de sensibilidade determinística.

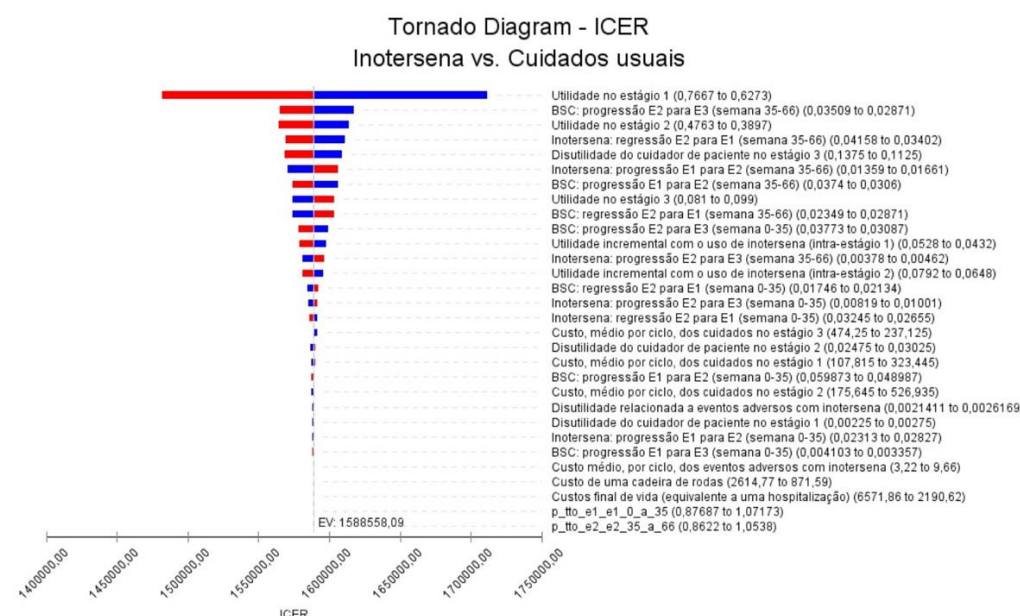
Cenário	Intervenção	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	RCEI
Custo Inotersena – com imposto (ICMS 18%)	Cuidados usuais	R\$ 74.855	1,29 AVAQ	6,48 AVAQ	R\$ 1.976.504 / AVAQ
	Com inotersena	R\$ 12.881.231	7,77 AVAQ		
Horizonte temporal com 85 anos	Cuidados usuais	R\$ 74.855	1,29 AVAQ	6,48 AVAQ	R\$ 1.587.709 / AVAQ
	Com inotersena	R\$ 10.362.108	7,77 AVAQ		
	Cuidados usuais	R\$ 74.855	1,29 AVAQ	6,51 AVAQ	R\$ 1.580.651 / AVAQ

Sem desutilidade do cuidador	Com inotersena	R\$10.362.108	7,80 AVAQ		
Sem ganho de utilidade intra-estágio	Cuidados usuais	R\$ 74.855	1,29 AVAQ		
	Com inotersena	R\$ 10.362.108	7,09 AVAQ	5,79 AVAQ	R\$ 1.755.667 / AVAQ

Nos três demais cenários simulados os resultados foram relativamente consistentes com a análise do caso base, com maior impacto sendo observado quando não se contabiliza o ganho de utilidade intra-estágio (R\$ 1.7 milhões/AVAQ). Por fim, ao considerar horizonte temporal de 85 anos em vez de 100 anos, resulta em impacto negligenciável para o modelo. Isso se deve porque após os 85 anos apenas 5% dos pacientes em uso de inotersena e menos de 1% no grupo controle permanecem vivos no modelo. Além disso, aplicando a taxa de desconto de 5%, valores futuros (monetários e de utilidade) perdem seu impacto ao serem trazidos para o valor presente. Por exemplo, considerando que o período de tempo entre a idade do caso base (32,5) e a idade de 85 anos é de 52,5 anos, cada AVAQ de vida ganho nesse período terá o valor presente ajustado para apenas 0,00772 AVAQ $[0,0072 \cdot (1+1,05)^{52,5}=1]$, ou seja 92,2% menos relevante.

Na Figura 11 apresentamos diagrama de tornado para avaliar as variáveis de maior influência. Em geral o modelo se mostrou estável, com as variáveis isoladamente exercendo pouca influência no resultado do caso base (variabilidade inferior a 10% da RCEI). No entanto, note que os dados de utilidade mostram o tamanho da incerteza dos resultados da ACU. Entretanto, frente a incerteza sobre os dados da magnitude da eficácia, análise de sensibilidade desta variável deveria ser testada.

Figura 11. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ, apresentado pelo demandante.



Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

O demandante não apresentou análise de sensibilidade probabilística.

7.1.4 Limitações da avaliação econômica

Uma importante questão que limita a interpretação dos resultados da análise econômica apresentada é em relação a transparência dos dados na análise que impacta na confiança dos resultados. E três pontos cruciais estão listados abaixo:

1 - Dados de transição entre os estados de saúde são dados não publicados;

2 – Apesar da evidência de alta qualidade para os desfechos compostos, a magnitude de efeitos para os estados de transição também não é transparente, dado que a eficácia foi analisada por questionários de função e qualidade de vida e o modelo tem eficácia em anos de vida ganho. Além disso, há extrapolação de dados de mortalidade que foram feitos sobre resultados de estudo pequeno.

3 – Apesar de baseado em dados de população brasileira, há metodologia de mapping para geração dos valores de utilidade e a referência utilizada não pode ser verificada.

Considerando as limitações supracitadas, entende-se que os resultados apresentados nesta análise econômica podem estar sub ou superestimados no âmbito do SUS, mostrando um alto grau de incerteza para munir os tomadores de decisão que apoie a incorporação ou não desta tecnologia.

O demandante apresentou análise de comparação como patisirana e com o vutrisirana, mas esta análise não será analisada, pois ela está fora do escopo deste relatório.

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 2 da doença entre os anos de 2024 e 2028.

Desta forma, o objetivo desta análise de impacto orçamentário foi de responder à seguinte pergunta: "Qual é o impacto orçamentário no SUS com a incorporação de Inotersena para o tratamento de pacientes com PAF-TTR em estágio 2?"

Dada a avaliação prévia pela CONITEC, e a sua validação, foi mantido a mesma estrutura do modelo anteriormente submetida, no relatório de recomendação número 799, para o tratamento de pacientes com PAF-TTR estágio 2 e estágio 1 não respondedores ao tafamidis, considerando apenas os pacientes no estágio 2 da doença em análise. Adicionalmente

adequamos a análise ao horizonte temporal de 2024 a 2028, refletindo o momento de um potencial incorporação da tecnologia.

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

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

Uma vez que a taxa de descontinuação é relativamente alta nos primeiros anos com o uso do tratamento (22% em 15 meses de acordo com o estudo NEURO-TTR), e há o critério de interrupção caso o paciente progrida para o estágio 3 da doença, foi considerado na modelagem que os pacientes interromperiam o tratamento ao longo de cada ano, e não apenas ao final do ano. Assim, foi estimado o número de pacientes em tratamento a cada ciclo de quatro semanas, e a quantidade de doses de Inotersena por eles utilizadas. Para tais estimativas foi construída em Microsoft Excel coortes hipotéticas com estados transicionados por cadeias de Markov, uma para pacientes entrantes a cada ano (2024, 2025, 2026, 2027 e 2028), com censura ao final de 2028 para refletir os cinco primeiros anos de incorporação.

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:

Para a estimativa da população brasileira, utilizamos as projeções do IBGE para os anos de 2024 a 2028.(26)

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

De acordo com Schmidt et al, em 2018, estimaram, globalmente, como 10.186 (5.526 a 38.468) pessoas com a doença. A estimativa de casos no Brasil foi estimada entre 623 e 5078 casos, mostrando a imprecisão dos dados nacionais.(27) Nesse artigo, a estimativa inferior foi baseada em registro do Centro de Estudos em Paramiloidose Antonio Rodrigues de Mello, enquanto que a estimativa superior foi gerada a partir da estimativa que o Brasil possui 25 milhões de luso-brasileiros, com uma prevalência de 192,29 casos/milhão, enquanto que 182,8 milhões de não-luso- brasileiros possui uma prevalência de 1,48 casos/milhão. Assim, com base nesse estudo, a estimativa da prevalência varia de 0,3 a 2,44 casos por 100.000 habitantes. Para avaliação do impacto orçamentário estamos utilizando a mediana de prevalência,

estimada em 1,37 casos por 100.000 habitantes, em linha com as estimativas da ABPAR. Desta forma, a Tabela 13 mostra os potenciais pacientes que irão popular a análise de impacto orçamentário. 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. (28) Esses parâmetros foram utilizados para definir a população em cada estágio da doença.

Entendemos também que há um importante taxa de subdiagnóstico na população brasileira. No relatório de incorporação do tafamidis pela CONITEC, em 2018, foi estimada uma taxa de diagnóstico de 15 a 35% da doença. Em nesta análise, considerou-se o limite superior dessa estimativa (35%) como taxa de diagnóstico.

Tabela 13. Parâmetros demográficos e de uso das tecnologias.

Parâmetros	Estimativa	2024	2025	2026	2027	2028
População Brasileira estimada pelo IBGE	-	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669
Pacientes com PAF-TTR	1,37/100.000	2.982	3.001	3.018	3.035	3.051
Diagnosticados	35%	1.023	1.030	1.037	1.044	1.050
Estágio 2	19%	198	200	201	202	203

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

A estimativa de taxa de adoção foi baseada nos dados disponíveis para a adoção do tafamidis no SUS para o estágio I, através do DATASUS. Desta forma, foi considerado na análise uma taxa de adoção do inotersena correspondente a 40% dos pacientes elegíveis no primeiro ano, com incremento linear anual de 10%, até atingir 80% no quinto ano.

7.2.2 Custos de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário foram considerados somente 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 14). O custo estimado por cada dose de inotersena é de R\$ 16.287,01.

Tabela 14. Custos relacionados à intervenção.

Item	Descrição	Custo Mensal	Custo Anual
Inotersena solução 284mg/1,5 ml ^a	Tratamento pelo ciclo (4 semanas), consistindo em quatro seringas (aplicação domiciliar).	R\$65.139,08	R\$ 846.808,04
Retinol + Colecalciferol 3000U + 800U/ml. Três frascos de 10ml ^b	Suplementação com 3000UI de vitamina A (retinol) diariamente.	R\$ 8,97	R\$116,61
Total custos direto da intervenção (por ciclo)	Inotersena (TEGSEDI®) (4 seringas) + Vitamina A	R\$ 65.148,05	RS 846.924,65

^aPreço proposto para incorporação, sem imposto.

^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\$ 57,5 milhões no primeiro ano e, em um horizonte temporal de 5 anos, foi calculado um total acumulado de aproximadamente R\$ 328 milhões (Tabela 15). A limitação desta análise do impacto orçamentário é em relação a população elegível em que foi estimada com metodologia epidemiológica e dados de adoção com algum grau de incerteza. No entanto, dado a limitação de dados disponíveis, a análise de impacto orçamentária não traz alto grau de incerteza em relação a outros pressupostos utilizados e segue um racional robusto de modelagem da população potencial de uso.

Tabela 15. Impacto orçamentário – população total.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Elegíveis ao Inotersena	198	200	201	202	203
Taxa de adoção	40%	50%	60%	70%	80%
Descontinuações - TEGSEDI® (inotersena)	20	17	16	17	17
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (início do ano)	79	78	82	87	91
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (final do ano)	59	63	67	71	75
Pacientes em uso TEGSEDI® (inotersena) (média estimada)	68	71	77	83	89
Doses de TEGSEDI® (inotersena) utilizadas	3.526	3.696	3.992	4.308	4.624
Impacto orçamentário	R\$ 57.431.283	R\$ 60.195.879	R\$ 65.016.404	R\$ 70.167.619	R\$ 75.312.404
Total em cinco anos (2024-2029)	-	-	-	-	R\$ 328.123.589

Fonte: Adaptado de documento apresentado pelo demandante.

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)*¹, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*², *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBS)*³ e *Scottish Medicines Consortium (SMC)*⁴. Foram encontradas as seguintes análises:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*¹:

O NICE publicou, em maio de 2019, recomendação de uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR nos estágios 1 e 2, mediante acordo comercial com o fabricante. No entanto, este acordo foi declarado como confidencial

¹ Disponível em <https://www.nice.org.uk/>

² Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

³ Disponível em <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/participants/pbac>

⁴ Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

entre as partes e o valor divulgado da proposta inicial foi de 5.925 Euros. 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 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)*²:

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, 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)*³

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)*⁴:

O SMC publicou, em julho de 2019, recomendação de 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 da Anvisa Ensaios Clínicos, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de polineuropatia amiloidótica familiar associada a transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 da doença. A busca foi realizada em março de 2024 utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: CID-10: E85.1, fases de estudo 2, 3 e 4(29)
- (2) ClinicalTrials: *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Amyloid Neuropathies, Familial | Phase 2, 3, 4*(30)
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Familial amyloid neuropathy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (31)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da Polineuropatia Amiloidótica Familiar (Portaria conjunta nº 22, de 2 de outubro de 2018), bem como tecnologias que foram avaliadas recentemente pela Conitec, seja com recomendação favorável ou desfavorável à incorporação [Patisirana para tratamento de pacientes diagnosticados com amiloidose hereditária relacionada a transtirretina (ATTRh) com polineuropatia em estágio 2 ou que apresentam resposta inadequada a tafamidis – recomendação desfavorável em 20 de outubro de 2023].

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **dois** medicamentos potenciais para o tratamento de polineuropatia amiloidótica familiar associada a transtirretina em pacientes adultos (Quadro 8).

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de polineuropatia amiloidótica familiar associada a transtirretina em pacientes adultos.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
-----------------	-------------------	----------------------	---------------------	---------------------------------------

Eplonterseno	Inibidor do gene TTR; Inibidor de deposição de proteína amiloide; Inibidor da transtirretina	Subcutânea	Fase 3 ^{a, b}	Anvisa e EMA: sem registro FDA: 2023
Vutrisirana	Inibidor do gene TTR	Subcutânea	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA: 2022

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em março de 2024.

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

^a Recrutando

^b Completo

^c Ativo, não recrutando

O eplonterseno é um oligonucleotídeo antisense, inibidor da transtirretina (TTR), que foi desenvolvido para o tratamento de polineuropatia da amiloidose hereditária mediada por transtirretina. No FDA está aprovado para polineuropatia da amiloidose hereditária mediada por transtirretina em adultos. Em novembro de 2023, a EMA concedeu a designação de medicamento órfão para essa indicação. A decisão regulatória da EMA é esperada para o segundo semestre de 2024. O Brasil possui estudos de fase 3 com a tecnologia, em cooperação estrangeira. No *National Institute For Health And Care Excellence* (NICE) a tecnologia possui um relatório em desenvolvimento para avaliar a eficácia clínica e o custo-efetividade do medicamento para o tratamento da amiloidose hereditária por transtirretina. (29–34)

A vutrisirana é um oligonucleotídeo conjugado, inibidor do gene TTR. No FDA, o medicamento está aprovado para o tratamento da polineuropatia da amiloidose hereditária mediada por transtirretina (polineuropatia amiloidótica familiar) em adultos. Na EMA, está aprovado para o tratamento da amiloidose hereditária em adultos com polineuropatia em estágio 1 ou 2. Na Anvisa, está aprovado para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina em adultos. O Brasil possui estudos de fase 3 com a tecnologia, em cooperação estrangeira. Pelo NICE, o medicamento é recomendado como uma opção para o tratamento da amiloidose hereditária relacionada à transtirretina em adultos com polineuropatia em estágio 1 ou 2, mediante acordo comercial com o fabricante. (29–35)

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta análise, a evidência disponível sobre eficácia e segurança de inotersena no tratamento de PAF-TTR é baseada em um único 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 moderada para

o subgrupo de pacientes em contexto. 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 PAF-TTR.

O estudo demonstra que o perfil de segurança do inotersena foi semelhante ao placebo, no entanto, há maior frequência de eventos adversos no grupo exposto ao inotersena. Foram relatadas cinco mortes durante o principal estudo, além de glomerulonefrite, proteinúria clinicamente significativa, 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. Como limitação do estudo a exclusão de pacientes com doença em estágio terminal e poder insuficiente para medir os efeitos do tratamento com inotersena na cardiomiopatia, visto que não houve estratificação para essas subpopulações foram identificadas.

Na avaliação econômica, foi realizada uma ACE e uma ACU, 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\$ 1.587.709 e R\$ 4.495.028 por unidade de benefício incremental por paciente em um horizonte temporal *lifetime* de 100 anos. Limitações importantes estão relacionada a transparência dos dados utilizados no modelo.

A AIO foi estimada em um modelo simplificado, levando em consideração a população estimada e o custo dos tratamentos, em um horizonte temporal de 5 anos. O impacto orçamentário incremental foi de R\$ 57.431.283 no primeiro ano de incorporação do uso do inotersena e um acumulado de R\$ 328.123.587 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.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 52/2023 foi aberta durante o período de 29/12/2023 a 21/01/2024, com o total de sete inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos. Os dois participaram da ação da Perspectiva do Paciente.

O representante titular, de 68 anos, recebeu o diagnóstico tardio da doença em 2019. Após o resultado de um ecocardiograma, obteve a confirmação da PAF-TTR com biópsia da glândula salivar e exame genético. Tem a mutação Ala97Ser, originada em Taiwan, país em que nasceu. Relatou que a doença se manifesta principalmente por meio dos músculos, com perda de sensibilidade nas extremidades e fraqueza. Com o diagnóstico da PAF-TTR ainda em estágio inicial, iniciou o tratamento medicamentoso com tafamidis meglumina. Em 2020, a doença evoluiu para o estágio intermediário, quando passou a usar o inotersena, com acesso por via judicial. A aplicação semanal da tecnologia ocorria inicialmente por profissional de saúde e,

posteriormente, por sua esposa. Na ocasião, sentia que o medicamento endurecia a musculatura do local da aplicação. Não soube avaliar se o medicamento desacelerou o avanço da doença, mas questionou se ela não teria progredido mais rápido sem o uso dele. Por ter uma mutação rara, sinalizou que o desenvolvimento da doença ocorre de forma muito singular. Em 2023, alcançou o estágio avançado da doença e iniciou o uso do patisirana, a cada 21 dias. Avalia que tem ganho de qualidade de vida por realizar menos aplicações.

A representante suplente, de 75 anos, foi nadadora de 1974 até 2021, quando ocorreram os sintomas iniciais da doença. O primeiro sintoma foi não identificar corretamente a temperatura do chão ao tocá-lo com os pés. No mesmo ano, recebeu o diagnóstico errado e passou um período realizando tratamento sem efeito terapêutico. Com isso, sentiu uma piora contínua, que pode ter acarretado a evolução da doença. Após ser acompanhada por outro especialista, recebeu o diagnóstico de PAF-TTR em estágio intermediário e iniciou o uso do inotersena, com acesso por via judicial. Sentiu pequena melhora dos sintomas com o uso do medicamento e avalia que ganhou mais autonomia. Mencionou que, apesar de usar bengala, consegue ter vida social e exercer suas atividades diárias sozinha e com mais facilidade, como ir ao banheiro, subir degraus, ir à casa da filha, sair com os amigos, lavar roupas na mão e ir ao mercado. Ademais, as pessoas que convivem com ela avaliam que a sua fala também melhorou. Por fim, mencionou que os benefícios alcançados contribuíram para que recuperasse a autoconfiança.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Após discussão do plenário, que inicialmente lembrou que é uma demanda já discutida sobre as incertezas da evidência, dado que a evidência é baseada em um único ensaio clínico e que não há evidência adicional e ainda, no contexto desta demanda, a análise das evidências de eficácia são ainda mais incertos por ser uma análise de subgrupo. Além disso, os resultados da avaliação econômica, mesmo reconhecendo o desconto de 47%, ainda são de impacto elevado, e ainda calculados sobre um modelo econômico que carrega fragilidade nos seus dados. Desta forma, a recomendação preliminar foi encaminhada como desfavorável para a consulta pública, por unanimidade com as ponderações que há incerteza sobre a evidência e a razão de custo-utilidade de mais de R\$ 1,5 milhões/AVAQ estão aquém do razoável para incorporação.

13. CONSULTA PÚBLICA

A análise qualitativa das contribuições foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação

dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

13.1 Descrição de participantes

A maior parte das contribuições nesta consulta pública são de mulheres cisgênero (61,9%; n=602), pessoas identificadas como brancas (58%; n=564) e da região Sudeste (48,9%; n=476). No que se refere aos segmentos de participantes da consulta pública, as pessoas interessadas no tema (34,7%; n=338) foram a maioria. Quanto à experiência com a inotersena, 176 pessoas (18,1%) responderam já terem tido experiência com esse medicamento e 236 pessoas (24,3%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença. Das 973 contribuições, 950 (97,6%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS.

Tabela 16. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 24/2024 - Inotersena no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos no Estágio 2 no SUS (n=973).

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	348	35,8
Homem transgênero	3	0,3
Mulher cisgênero	602	61,9
Mulher transgênero	2	0,2
Outro	18	1,8
Cor ou Etnia		
Amarelo	19	2
Branco	564	58
Indígena	1	0,1
Pardo	301	30,9
Preto	88	9
Região		
Centro-Oeste	63	6,5
Nordeste	339	34,8
Norte	32	3,3
Sudeste	476	48,9
Sul	63	6,5

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	348	35,8
Homem transgênero	3	0,3
Mulher cisgênero	602	61,9
Mulher transgênero	2	0,2
Outro	18	1,8
Contribuição por segmento		
Paciente	93	9,6
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	265	27,2
Profissional de saúde	224	23
Interessado no tema	338	34,7
Empresa	3	0,3
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	3	0,3
Organização da sociedade civil	47	4,9
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	950	97,6
Não acho que deve ser incorporado no SUS	5	0,6
Não tenho opinião formada	18	1,8

Fonte: Consulta Pública nº 24/2024, Conitec.

13.2 Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

Os argumentos foram categorizados nos seguintes temas: a) custo elevado para pagamento particular; b) direito à saúde (universalidade e equidade); c) custo-efetividade para o SUS; d) desassistência no estágio 2 da doença; e) dever do Estado; f) diagnóstico tardio; g) dificuldade de acesso; h) direito à saúde de qualidade; i) doença rara; j) efetividade do medicamento; k) urgência/angústia/esperança; l) falha terapêutica do tafamidis meglumina; m) impacto familiar; n) judicialização; o) mais opções de tratamento; p) potencial incapacitante e letal da doença; q) frequência elevada no Brasil; r) qualidade de vida.

Observaram-se recorrentes articulações entre duas ou mais categorias, como se pode ver a seguir:

13.2.1 Efetividade do medicamento – qualidade de vida falha – terapêutica do tafamidis meglumina – mais opções de tratamento – potencial incapacitante e letal da doença – desassistência no estágio 2 da doença – diagnóstico tardio.

A experiência de profissionais de saúde, pacientes e familiares informa sobre a efetividade do medicamento. As contribuições remetem a experiências bem-sucedidas tanto no Brasil quanto em outros países.

Como representante da ABPAR e filha de uma portadora de amiloidose hereditária de 80 anos, vejo a urgência em incorporar este medicamento na rede pública de saúde, considerando relatos de pacientes que conseguiram tratamento graças a estudos clínicos e tiveram a oportunidade de melhora significativa em suas atividades diárias. Represento hoje 400 portadores, incluindo familiares, que tiveram suas vidas interrompidas em idade produtiva em função dos acometimentos neurológicos causados por esta doença e que poderiam se beneficiar com tratamento do inotersena. (Organização da sociedade civil)

A medicação que temos acesso hoje (tafamidis) é ótima, porém insuficiente em muitos casos e em muitos pacientes. Na Europa, e em outros países, a imensa maioria dos pacientes que têm acesso ao inotersena relatam um sucesso absurdo em seus tratamentos e qualidade de vida (...). (Paciente)

Não tenho evidência técnica, mas posso afirmar que conheço pessoas que tiveram acesso à terapia aqui avaliada e, dentre outros portadores dessa mesma família, a diferença no estado deles é muito impactante. (Paciente)

A consideração da efetividade do medicamento se complementa, de forma muito frequente nas contribuições, com outros três argumentos: a falha terapêutica do único tratamento vigente na atualidade no SUS, a inexistência da oferta de um tratamento para o estágio 2 da doença e os impactos biológicos, psicológicos, econômicos e sociais de uma doença com potencial incapacitante e letal ainda na fase produtiva das pessoas.

Considerando ser uma doença rara, potencialmente fatal se não tratada, com tratamento no SUS só com tafamidis hoje em dia para o estágio 1, sendo que 1/3 vai estabilizar com o tafamidis e o restante vai progredir e necessitar de troca de medicação. Considerando que não existe no SUS medicação para os outros estágios da doença, especialmente o estágio 2, quando o paciente ainda é relativamente independente e potencialmente produtivo para (...) trabalhar em cargos específicos. Considerando que a inotersena é efetiva para estágio 2 da doença, conforme estudos de liberação da medicação. Considerando que existem remédios para estabilizar a doença no estágio 2 e a demora judicial para autorizar a medicação é muito danosa para o paciente, porque, nos meses de espera de troca de medicação, o paciente continua progredindo dos sintomas que levam à incapacidade e, em alguns casos, morte. Infelizmente, tive uma paciente que faleceu na longa espera de troca de medicação via judicial. A inotersena deve ser incorporada no SUS para o estágio 2, porque esse grupo de pacientes se beneficiará enormemente com essa medicação. (Profissional de saúde)

A desassistência não se produz apenas pela falha terapêutica do tratamento vigente, mas também por diagnósticos tardios que fazem com que o sistema de saúde receba os pacientes já no estágio avançado da doença.

Muitos pacientes descobrem a doença tardiamente, consequentemente já com acometimento de órgãos. Então o tafamidis não vai suprir às necessidades desse paciente, sendo necessário inserir outra medicação para evitar piora do quadro clínico do paciente e até o óbito por falta de tratamento adequado. (Familiar, amigo ou cuidador)

13.2.2 Custo elevado para pagamento particular – dificuldade de acesso – custo-efetividade para o SUS – judicialização.

Se o custo do medicamento resulta em uma dificuldade para o Estado, para o indivíduo, se torna uma barreira infranqueável. Nessa encruzilhada, os participantes consideram que deve prevalecer a qualidade de vida e a vida do cidadão na tomada de decisão.

Deve ser incorporado por ser um medicamento de alto custo, não sendo acessível para a maioria dos pacientes. (Profissional da saúde)

Eu, como portadora do gene da doença, tenho que ter garantido o meu direito constitucional de acesso à saúde e à vida. Há hoje um medicamento capaz de reduzir muito os impactos da doença, e de melhorar drasticamente o tempo e a qualidade de vida. Se há essa tecnologia que fornece VIDA, é dever do Estado garanti-la! (Paciente)

(...). Certo do grande impacto financeiro para o SUS, entretanto, com grande ganho na perspectiva e qualidade de vida dos pacientes acometidos, opino pela incorporação da tecnologia. (Profissional de saúde)

O entendimento sobre a efetividade do medicamento, o impacto da doença na vida das pessoas e a desassistência, fazem com que os profissionais de saúde invoquem questões éticas para prescrever a Inotersena, mesmo não estando disponível no SUS, inclusive apoiando o recurso à judicialização.

Ausência de alternativa terapêutica para este estágio da doença na rede pública, na presença de evidência científica de tratamento comprovado, obrigando,

por questões éticas, a indicação de medicação com necessidade de judicialização para a sua obtenção. (Profissional de saúde)

Porém, se faz notar que a judicialização, além de ser uma via que produz muito sofrimento e desgaste nas pessoas, às vezes não resolve, dado que certos pacientes falecem antes da resposta do poder judiciário; além disso, produz iniquidades, em função da possibilidade de acesso ao sistema de justiça. Por outro lado, também resulta em aumento de gasto do Estado seja pela via da judicialização, seja pelos cuidados que o SUS tem que fornecer em situações de agravamento clínico.

Considerando os efeitos a longo prazo da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina, em especial dos efeitos neuropáticos autonômicos que fatalmente ocorrerão em doentes sem tratamento, teremos indivíduos que terão sintomas mais graves, necessitando de maiores custos a longo prazo para o SUS (maior necessidade de internação, maior risco relacionados a doenças cardiovasculares, entre outros) (...). Desta forma, a despeito do maior preço do inotersena, notamos melhora importante da evolução da doença, com melhora sintomática e estagnação da evolução do quadro clínico. Desta forma, tanto do ponto de vista do paciente, há ganhos significativos (melhora da qualidade de vida de forma efetiva), como também custos adicionais ao sistema serão reduzidos (diminuição de internações associadas às complicações da doença). (Profissional de saúde)

13.2.3 Doença Rara - frequência elevada no Brasil, impacto familiar - dever do Estado - direito à saúde (universalidade e equidade), direito à saúde de qualidade - urgência/angústia/esperança.

O direito à saúde e o dever do Estado foram invocados a partir dos princípios doutrinários do SUS (universalidade, equidade, integralidade do cuidado etc.). Entretanto, as características da doença (rara, incapacitante e mortal) e a sua frequência elevada no Brasil configuram uma demanda particular ao Estado Brasileiro.

Medicamento essencial para tratamento de doença potencialmente incapacitante e com risco de óbito por complicações. Necessidade urgente de disponibilidade via SUS, uma vez que, apesar de rara, apresenta elevada frequência na população brasileira. (Profissional de saúde)

Desse trecho também se captura o forte elemento emocional presente na experiência dos pacientes e de suas famílias. Nesse contexto, a necessidade urgente se articula a um apelo que informa sobre a angústia diante da ameaça de frustração da esperança de aceder ao tratamento.

“Preciso, urgentemente, do medicamento, pois preciso começar o meu tratamento”. (Paciente)

“É extremamente angustiante saber que existe uma esperança de uma qualidade de vida um pouco melhor, porém que é inacessível à maioria dos pacientes”. (Paciente)

“A incorporação da medicação é a chance de proporcionar dignidade, aliviar sofrimento e trazer esperança”. (Familiar, amigo ou cuidador)

13.3 EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO

13.3.1. Experiências positivas com a tecnologia em avaliação

A diminuição, a melhora significativa, de forma rápida ou progressiva, de sintomas em múltiplos órgãos foi um dos aspectos que caracterizaram a efetividade do medicamento. Os participantes salientam melhoras na mobilidade, na força muscular, na redução de perda muscular, como também em sintomas neurológicos, gastrointestinais e cardíacos e na redução da dor etc.

“Melhora da dor crônica, deambulação e formigamentos”. (Interessado no tema)

“Melhora na resistência física, menos dores, cabelo melhor, controlou a pressão arterial”. (Familiar)

“Pacientes que pararam de ter progressão a doença e se mantêm vivos e deambulando, em contraponto aos seus pares que não tiveram acesso ao medicamento e hoje encontram-se acamados ou falecidos. Houve melhora dos parâmetros cardiovasculares e das escalas de polineuropatia. (...) Alguns pacientes melhoraram a marcha e os parâmetros motores”. (Profissional)

Outro aspecto eloquente referiu-se à **estabilização ou ao retardo na evolução da doença** pelo uso do medicamento.

“Faço uso há quase 8 anos do medicamento inotersena. Nestes 8 anos, a doença se manteve estável, isto é, não houve evolução perceptível da doença a nível neurológico ou cardíaco”. (Paciente)

“Notei tanto melhora de sintomas já instalados (ou seja, pacientes com neuropatia que apresentaram melhora dos sintomas), como estabilidade da doença (por ser uma doença progressiva, normalmente notamos piora do quadro clínico a despeito de cuidados realizados)”. (Profissional de saúde)

Segundo relatos, o atraso no uso do medicamento no estágio 2 pode comprometer o resultado clínico.

“Por se tratar de uma doença de depósito, o atraso ao acesso de tecnologias para fase 2 da doença (seja por progressão, ou por falha do tafamidis) tem sérios impactos negativos: compromete a funcionalidade, qualidade de vida e, por conseguinte, prejuízo financeiro/social. Os pacientes em uso de inotersena têm tido resposta satisfatória quando há o acesso em tempo hábil. Alguns pacientes perdem a janela de oportunidade, devido à demora do trâmite judicial. Dito isso, a incorporação da inotersena preenche uma lacuna existente ao tratamento da Amiloidose hereditária com predomínio neurológico”. (Profissional de saúde)

Entre os benefícios descritos em decorrência do uso do medicamento em avaliação está o **aumento de sobrevida** dos pacientes e até a possibilidade de **salvar vidas**:

“Os médicos falam que pode silenciar a doença. Se usado de forma precoce, pode salvar a vida”. (Famíliares, amigos, cuidadores)

“Esta medicação mudou a história natural da doença, tornando possível a sobrevivência dos pacientes”. (Profissional de saúde)

A **comodidade de aplicação do medicamento** é mencionada como algo vantajoso e que facilita a **adesão ao tratamento**, garantindo maior autonomia ao paciente e redução dos gastos do sistema de saúde.

“O tratamento é muito prático e possibilita que o paciente o realize em casa, no trabalho, durante viagens, etc., sem a necessidade de deslocar-se até uma instituição de saúde. Depois que o paciente recebe o treinamento sobre a aplicação de um profissional em saúde, pode realizá-lo sozinho, ou com a ajuda de um

cuidador, aumentando a autonomia e flexibilidade da sua rotina”. (Profissional de saúde)

A **qualidade de vida** aparece relacionada à melhora dos sintomas, à estabilização da doença e à facilidade de administração do medicamento. É referida, também, como consequência da segurança do acesso a um medicamento apropriado para um estágio mais avançado da doença, garantindo prognóstico mais favorável, melhor funcionalidade corporal, autonomia e maior sobrevida. Isso repercute positivamente na vida dos pacientes e de seus familiares, reduzindo a sobrecarga destes últimos.

“Acompanho e participo da saga de minha sogra desde que meu sogro faleceu e ela notou o primeiro sintoma: ela falava muito que parou de sentir o gelado do chão quando pisou descalça para ir ao banheiro, de madrugada. Depois, o formigamento nas mãos, pés e etc. Melhora para subir escadas pequenas, bom humor, parou de emagrecer descontroladamente, está andando (com bengala, mas está), diminuição na frequência da diarreia e voltou a vir aos aniversários e comemorações de família e etc”. (Familiar)

“Os pacientes que fazem uso do inotersena conseguem ter uma progressão da doença muito mais lenta e uma qualidade de vida extremamente melhor, tanto na percepção dos médicos quanto dos próprios pacientes e familiares. O paciente consegue manter sua independência por muito mais tempo, o que também diminui a sobrecarga causada na família, pois, quando o paciente fica dependente, acaba que alguém da família precisa parar de trabalhar para cuidar do paciente”. (Profissional de saúde)

13.3.2. Experiências negativas com a tecnologia em avaliação

Um número expressivo de pessoas, principalmente de familiares e de profissionais de saúde, informa que **não houve nenhum resultado desfavorável** com o uso da inotersena.

Por outro lado, são diversas as respostas que mencionam algum tipo de **evento adverso** em decorrência do uso do medicamento. Entre os profissionais de saúde, o que mais se repete é a possibilidade de o paciente apresentar redução no número de plaquetas no sangue (plaquetopenia ou trombocitopenia), em geral, discreta ou manejável. Também mencionaram a redução de vitamina A, com necessidade de reposição, “reação local ao medicamento, com hiperemia, edema e vermelhidão”, “fadiga, náusea, cefaleia, dor no local de aplicação”, sendo que alguns desses sintomas tendem a desaparecer depois de algumas

aplicações do medicamento. Os familiares, amigos e cuidadores assinalam, também, a redução de vitamina A e relatam outros sintomas, falando igualmente da sua transitoriedade. Os pacientes, por sua vez, relatam sintomas que os incomodam, embora nem sempre tenham certeza da sua relação com o uso da inotersena:

“Continuo preocupada de cair quando vou à rua, mas não deixo de ir, desde que esteja acompanhada. Tinha pressão alta, mas acho que melhorou. No entanto, é bom dizer que, às vezes, fica muito baixa (não sei se é por conta do remédio)”.
(Paciente)

Os profissionais mencionam a necessidade de **monitoramento laboratorial**, principalmente para plaquetas, dosagem de vitamina A e de transaminases, exame de função renal, eletroneuromiografia e ecografia. Eles enxergam essa frequência de monitoramento como uma dificuldade, que pode ser superada pelo apoio da empresa que fornece o medicamento:

“Necessidade de manter controle de plaquetas a cada 15 dias. Alguns pacientes necessitam de interrupção do produto por queda de plaquetas. No entanto, o controle promovido pelo programa do laboratório permitiu seu uso pelo tempo total de quase 8 anos”. (Profissional de saúde)

“O paciente conta com um sistema de monitoramento por parte da empresa que fornece o medicamento. Isso ajuda a monitorar a situação clínica do paciente e possíveis efeitos do medicamento”. (Interessados no tema)

O **alto custo e o difícil acesso ao medicamento** pela sua indisponibilidade no SUS e pela recusa de sua garantia por planos de saúde foram mencionadas como as principais dificuldades. Quando o medicamento é disponibilizado, costuma demorar a chegar por barreiras burocráticas. O recurso dos pacientes à judicialização é tido como frequente, o que os profissionais de saúde entendem como um processo desigual, porque os que têm menos escolaridade ou menos recursos financeiros não teriam o mesmo acesso a esse recurso e, por vezes, quando têm êxito, já apresentam a doença muito avançada e com danos irreparáveis.

“Dificuldade de acesso ao medicamento, só consegui por ter entrado em estudo”. (Paciente)

“A dificuldade é principalmente em relação ao acesso à droga, que é restrita para pacientes com condições financeiras de contratar advogado. Pacientes de classes sociais mais baixas, além de ter diagnóstico tardio, não conseguem acesso ao medicamento”. (...) (Profissional de Saúde)

Os profissionais de saúde identificam uma “falta de apoio para o diagnóstico da doença pelo SUS”, além da ausência de orientações precisas a esse respeito para médicos generalistas. Isso gera retardo no diagnóstico e avanço da doença.

“A principal dificuldade se apresenta ainda no pouco conhecimento dos profissionais do SUS sobre a polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina”. (Familiares, amigos e cuidadores)

“A maior dificuldade na condução dessa doença é a falta de fluxogramas, *guidelines*, protocolos ou diretrizes bem determinadas e disseminadas no Brasil para médicos generalistas. Outro desafio são os déficits na comunicação entre os profissionais de saúde dos centros de referência de tratamento e acompanhamento especializado dos pacientes com as equipes de saúde da família responsável pelo acompanhamento cotidiano dos mesmos pacientes”. (Profissional de saúde)

13.4 EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS

Na Figura 12, estão destacadas as outras tecnologias mencionadas pelos participantes da CP nº 24/2024, com destaque do medicamento tafamidis, que foi citado em 217 contribuições.

Figura 12. Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 24/2024.



Fonte: Consulta Pública nº 24/2024, Conitec.

Como efeitos positivos do tafamidis, pacientes, profissionais de saúde, familiares e cuidadores relataram melhora dos sintomas, estabilização ou redução da velocidade da progressão da doença, melhora funcional, neurológica e nutricional e melhora na qualidade de vida do paciente, além da facilidade da administração por via oral.

“Melhora no equilíbrio, na sudorese e na marcha”. (Paciente)

“Melhora da função neurológica e estabilidade clínica”. (Profissional de saúde)

“Melhora nutricional, reversão de sintomas autonômicos (diarreia e hipotensão postural), além da estabilização dos achados do exame físico motor, nas consultas de seguimento. Alguns pacientes com melhora do exame físico, indicando reversão de achados da doença”. (Profissional de saúde)

“Interrupção da progressão de doença (o que impacta na sobrevida) e melhora da qualidade de vida, resultado que podemos observar de forma mais rápida”. (Profissional de saúde)

Como pontos negativos, os participantes relataram o fato de o tafamidis ser eficiente apenas para pacientes em estágio 1 da doença e tornando-se ineficiente com a progressão da doença. Alguns pacientes e profissionais de saúde relataram também a ineficiência do medicamento em pacientes em estágio 1.

“À medida que a doença avança, o tafamidis 20mg não é suficiente para suportar os sintomas da doença e suas complicações, afetando muito a qualidade de vida do paciente”. (Paciente)

“Tafamidis costuma ser efetivo em 1/3 dos pacientes com amiloidose hereditária por transtirretina que estão no estágio I. Os outros 2/3 irão progredir dos sintomas mesmo com o uso da medicação, e não há medicação no SUS para estágio 2 da doença”. (Profissional de saúde)

O alto custo e a relação custo-efetividade do medicamento vigente foram mencionados como um ponto negativo.

“O custo desses remédios é alto, mas não é possível balizar os custos financeiros x vidas humanas. O remédio atual adquirido pelo SUS é extremamente caro, também, porém não é eficaz. Ver um familiar ficando debilitado pela doença e saber que ela tem uma cura, ou pelo menos um remédio que minimize os efeitos, é uma alegria”. (Interessado no tema)

Os participantes citaram também o patisirana, relatando melhora nos sintomas e estabilização ou redução da velocidade de progressão da doença, melhora da qualidade de vida, melhora de resultados

laboratoriais e na realização de atividades cotidianas. Como ponto negativo, foi citada a necessidade de pré-infusão com corticoides e as infusões a cada três semanas.

(...) Patisiran: “Perda de um dia de trabalho de 3 em 3 semanas para a administração do medicamento durante 5 horas”. (Famíliares e cuidadores)

(...) “O patisiran é eficaz para estágios 1 e 2, mas exige pré-infusão com corticoides. As infusões a cada 3 semanas + uso prolongado de esteroides são aspectos negativos. Eplontersen e vutrisiran são altamente eficazes para estágios 1 e 2, perfil de tolerabilidade muito favorável, sem necessidade de pré-mediação, controle de plaquetas, ou infusão”. (Profissional de saúde)

Foi citado, também, o transplante hepático, tendo como ponto positivo evitar a progressão dos sintomas e, como negativos, a dificuldade de conseguir um órgão, os riscos associados à cirurgia e às complicações pós-cirúrgicas, bem como a necessidade de utilização de imunossupressores para o resto da vida.

“Retarda a progressão dos sintomas da doença. Meu primo morreu no pós-transplante imediato, ainda no CTI. Minha irmã teve problema no primeiro transplante, necessitando de um segundo, complicações próprias a um transplantado (imunossupressão), necessidade de imunossupressores para o resto da vida, doença continua a progredir, pois os amiloides também são sintetizados em olhos e cérebro (e o transplante é só de fígado)”. (Famíliares e cuidadores)

Por fim, foi citada, também, por reduzido número de participantes, a obtenção da melhora dos sintomas da doença relacionada ao uso de eplontersen, rivoxabana e florinefe.

13.5. Contribuições Clínicas

Houve 58 manifestações em termos de contribuições clínicas entre os respondentes, com a contribuição de todos os segmentos. Alguns para destacar que não são aptos tecnicamente para responder: “Não tenho como contribuir tecnicamente” (Interessado no tema). Em geral, elas repetem muitos dos argumentos já presentes nas respostas às demais questões do formulário: “Não tenho evidência técnica, mas posso afirmar que conheço pessoas que tiveram acesso à terapia aqui avaliada e, dentre outros portadores dessa mesma família, viram a diferença”. (Paciente).

A maior parte das contribuições vem dos profissionais de saúde (40 menções), das quais diversas repetem argumentos já tratados nas questões anteriores, mencionando referências a artigos científicos e algumas informam artigos científicos sobre experiências de vida real.

A empresa, por sua vez, também informa sobre evidências “de mundo real” e se refere, também, à Síntese de Evidências Qualitativas sobre a PAF, publicada no site da Conitec.

13.6. Contribuições relacionadas a estudos econômicos

Sobre os estudos econômicos, houve 43 menções, incluindo todos os segmentos. Muitas respostas seguem argumentos de respostas anteriores, mas chamam a atenção respostas mais específicas. Os pacientes apontam para a perda de funcionalidade em decorrência da doença e a perda de valor social da pessoa: “Pessoas com deficiência, com redução da mobilidade, deixam de trabalhar, morrem como desconhecidos...”. Um paciente se coloca disponível para ser voluntário em estudo a fim de ter acesso gratuito ao medicamento. Familiares, amigos e cuidadores destacam uma pesquisa que fizeram sobre preço do medicamento em diferentes estados brasileiros:

O preço do medicamento varia de acordo com o Estado onde é adquirido devido à variação de ICMS. Pela pesquisa que fizemos rapidamente online, percebemos que, nos locais mais precários, na contramão do óbvio, o produto é ainda mais caro. (Familiares, amigos e cuidadores)

Interessados sugerem a compra em larga escala do medicamento para barateá-lo e repetem o argumento de que o Estado deve arcar com esse custo pelo benefício de vidas humanas. Destacam ainda a necessidade de serem levados em conta estudos com evidências de vida real.

Os profissionais de saúde reportam, também, a perda de funcionalidade e a perda de produtividade pela doença, o aumento das demandas para o SUS, inclusive por efeitos indesejáveis dos implantes e pelo custo econômico disso. A empresa fabricante do medicamento em avaliação fala da sua intenção de “garantir a sustentabilidade do sistema” com a “manutenção do preço previamente ofertado”.

13.7. Contribuições técnico-científica

Houve 973 contribuições no total, sendo 224 contribuições de profissionais de saúde, 47 organizações da sociedade civil, 1 da empresa demandante da tecnologia e 1 de outra empresa de tecnologia concorrente. Todas as contribuições não estavam de acordo com a recomendação inicial da Conitec e declararam que eram a favor da incorporação da tecnologia no SUS.

Dentro da temática evidências, as contribuições descritas puderam ser agrupadas nas seguintes afirmações:

- “A tecnologia aumenta a sobrevida”
- “A tecnologia melhora da qualidade de vida”
- “Autoadministração do medicamento, facilita o dia a dia do paciente”
- “Sob monitoramento não há casos de plaquetopenia”
- “Não há opção de tratamento na PAF estágio 2”
- “A tecnologia pode evitar a perda da deambulação”

Das 47 organizações da sociedade civil, 7 declararam ter enviado algum anexo com contribuições técnicas e houve posicionamento de diversas entidades médicas que estão representadas na descrição a seguir:

“há uma inquestionável e importante **necessidade terapêutica não atendida para PAF-TTR em estágio 2** no Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), que poderá ser muito bem atendida pela inotersena, que trata a causa subjacente da condição e reduz o impacto da doença em estágios mais avançados (estágio 2). **Evidência dos ensaios clínicos mostra a eficácia do medicamento**”

- **Posicionamento do departamento Científico de Moléstias Neuromusculares da Academia Brasileira de Neurologia:**

Se posicionaram favorável a incorporação. Contribuiu que se estima que há 10.000 casos de PAF-TTR no Brasil. Não consideram que a evidência científica é limitada e os médicos neurologistas representantes desta Academia, reforçam os dados científicos, de que há um benefício em estabilizar e retardar o curso da doença

- **Posicionamento do Grupo de Estudos de Doenças Raras com Acometimento Cardíaco (GEDORAC) do Departamento de Cardiologia Clínica (DCC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC):**

Se posicionaram favorável a incorporação. Indicaram que há falta de opção terapêutica para esta população. A tecnologia oferece eficácia e segurança, verificado pelas evidências científicas.

O desconto de 47% sobre o PMVG é custo efetiva para o SUS.

Além dos posicionamento das entidades médicas, também houve posicionamento de algumas secretarias de saúde.

Gov. do Estado da Bahia:

O posicionamento do NATS-SESAB foi favorável a incorporação, e atualmente há 28 casos de PAF-TTR judicializados: R\$ 29,4 milhões e há uma estimativa que alcance 56 casos até o fim de 2024, com um impacto para a Bahia de R\$ 87,1 milhões (se judicializados)

Gov. do Estado de MG - Secretaria de Estado de Saúde - Coordenação de Farmácia e Terapêutica:

Se posicionou favorável a incorporação do Inotersena. Contribuiu com seus dados que atualmente há 3 casos de PAF-TTR judicializados e que pregões de compra que foram realizados, houve ausência de fornecedores e reforçam as evidências já discutidas neste documento.

Gov. do Estado de SP - Secretaria Estadual de Saúde – Grupo de farmacologia (GF)

Encaminhou dados da secretaria, e que atualmente há duas demandas judiciais, com impacto orçamentário de R\$ 4 milhões/ano.

Houve contribuição com anexo de 8 referências de estudos, e que foram analisados pela comissão técnica e somente duas referências foram considerados para análise adicional, dentro do cenário em discussão: uma sobre efetividade/segurança de longo prazo (3 anos) e uma coorte que envolvia a população Brasileira. Na elaboração inicial das evidências estes dois estudos foram excluídas das evidências, mas devido a discussão na Plenária, estes dois estudos foram considerados para a apresentação dos resultados.

Estudo NEURO-TTR OLE 3 years: Brannagan e cols. 2022

Este estudo é o seguimento open-label do ensaio clínico NEURO-TTR. O gráfico abaixo mostra a queda da concentração de TTR quando o grupo placebo inicia o uso do Inotersena.

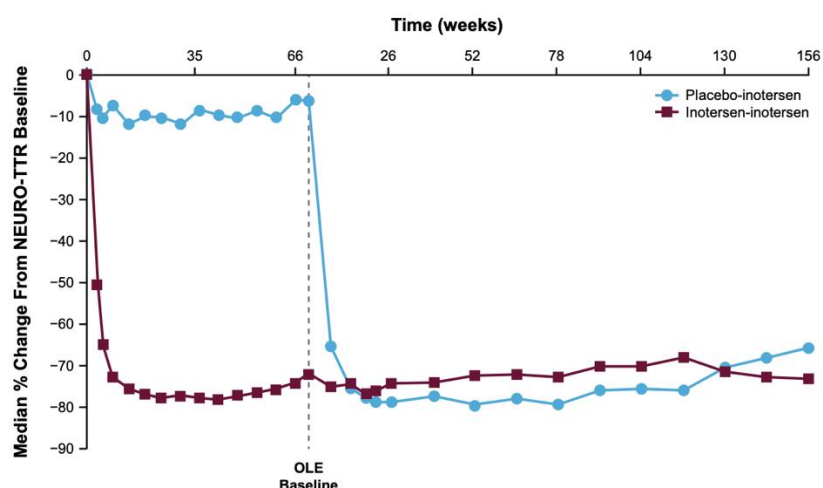


Figura 13. Gráfico retirado do estudo de extensão open-label Neuro-TTR mostrando a queda nos níveis de TTR com o uso do Inotersena.

Esta queda dos níveis de TTR foram acompanhados pela resposta clínica detectados pelo escore de avaliação neuro-funcional modificado (mNIS+7), Figura 14, e pelo escore de qualidade de vida (Norfolk QoL-DN), Figura 15.

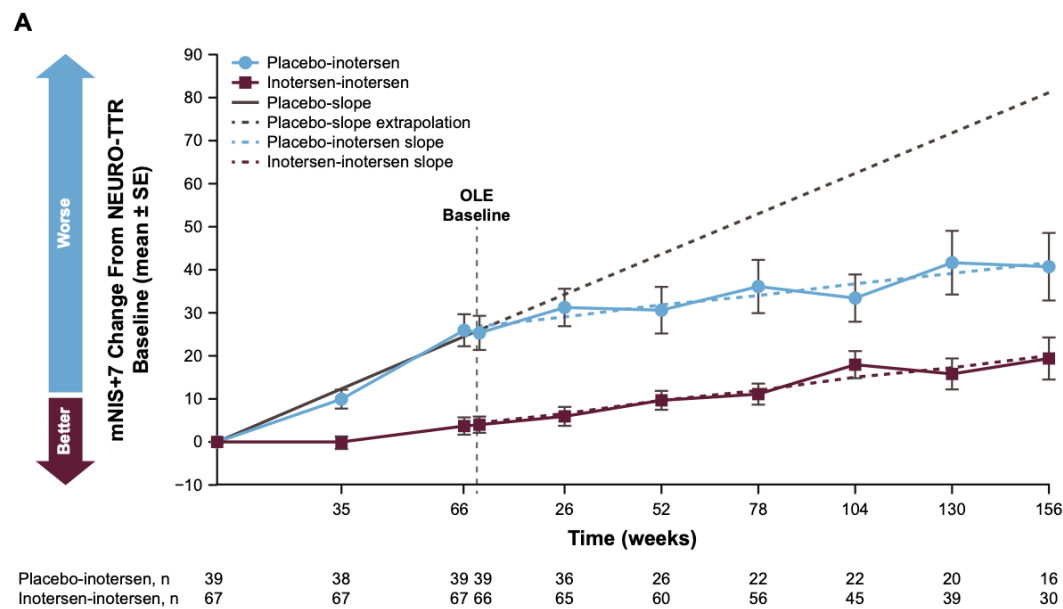


Figura 14. Gráfico retirado do estudo de extensão open-label Neuro-TTR mostrando a estabilização neurofuncional com o uso do Inotersena.

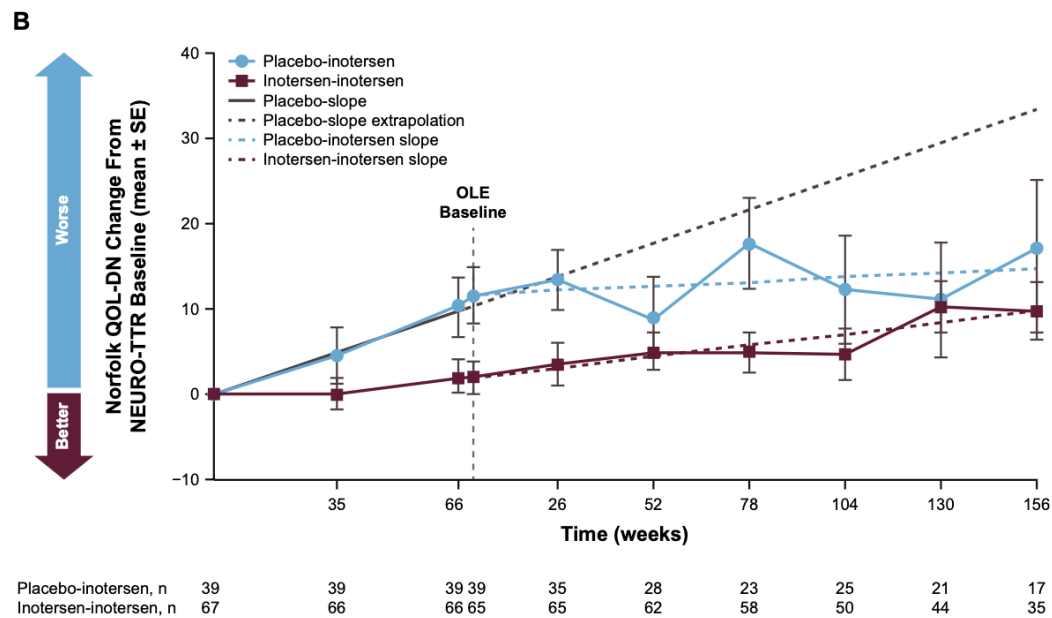


Figura 15. Gráfico retirado do estudo de extensão open-label Neuro-TTR mostrando a estabilização na qualidade de vida com o uso do Inotersena.

O estudo de extensão também mostrou que o perfil de segurança, dado os eventos adversos relatados no ensaio clínico pivot, não foi diferente no estudo de seguimento com 3 anos.

Coorte brasileira: Dias e cols. 2024

Estudo de coorte prospectivo, e foram analisados 10 pacientes que participaram do estudo Pivot (NEURO-TTR). O interessante deste estudo foi principalmente analisar o comportamento dos pacientes da população brasileira que foram expostos ao Inotersena, com uma média de 74 meses. Os resultados descritivos estão mostrados na tabela abaixo.

Tabela 17. Parâmetros clínicos avaliados no primeiro e no último dia do acompanhamento da coorte.

Clinical parameter	Day 1	Last follow-up evaluation (average of 74.5 months)
PND score	3 patients PND I 5 patients PND II 2 patients PND IIIA	3 patients PND I 3 patients PND II; 2 patients PND IIIA 2 patients PND IV
CS of disease	8 patients CS 1 2 patients CS 2	7 patients CS 1 1 patients CS 2 2 patients CS 3
NIS: mean \pm SD (range)	48.2 \pm 39.8 (12–129.75)	56 \pm 40.5 (7–123.5)
KPS: mean \pm SD (range)	77 \pm 12.5 (50–90)	75.5 \pm 18.1 (40–90)
BMI in kg/m ² : mean \pm SD (range)	22.6 \pm 8.3 (14–30.5)	23.7 \pm 5.4 (15.2–31.2)
Cardiomyopathy	3	3
Heart failure	2	2
NYHA class	1 NYHA I/1 NYHA II	2 NYHA I

Dados que chamaram a atenção foram:

- A função renal e a excreção de proteínas permaneceram estáveis.
- Nenhum caso de glomerulonefrite ou diminuição plaquetária de grau 4 foi detectado.
- 3 pacientes tiveram que pausar a administração de medicamentos por 5, 2 e 1 mês, respectivamente, durante o acompanhamento a longo prazo devido à trombocitopenia de baixo grau. Um paciente desenvolveu trombocitopenia devido à hipertensão portal de causa desconhecida antes do corte de dados em junho de 2022. Todos eles conseguiram retomar a terapia com inotersena.

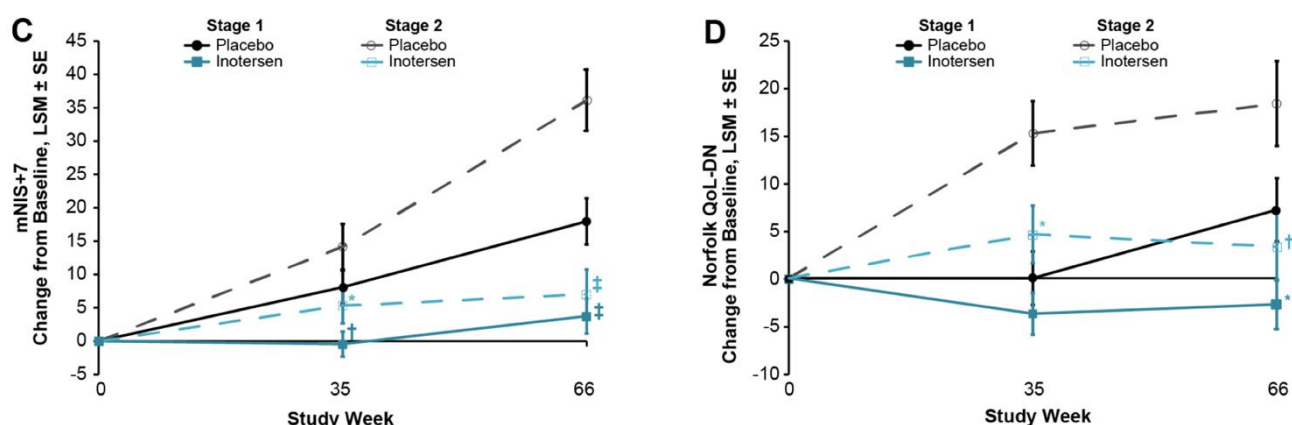
Além disso o demandante anexou documento com justificativas dos pontos levantados ao longo deste relatório em relação as evidências e a avaliação econômica.

Evidência:

Conitec: Foi discutido na apresentação inicial que as evidência de eficácia tinham nível de incerteza moderada, devido análise de subgrupo com n pequeno e ter somente um ensaio clínica, que a evidência sobre evento adverso mostrava cinco mortes, mas somente uma relacionada ao braço Inotersena;

Resposta do demandante: No ensaio clínico, usado como evidência, a maioria dos pacientes, 57%, estavam em estágio 2 da doença, 56% estavam em tratamento prévio a entrada no ensaio clínico e apresentaram estudos observacionais mostrando que no seguimento não houve mais mortes. Desta forma, mostrando que os resultados de eficácia eram robustos e que tinham certeza que os resultados refletiriam na população brasileira devido as características das populações. A análise de subgrupos mostrou uma direção de maior eficácia na subpopulação de pacientes em estágio 2 da doença, Figura 16.

Figura 16. Gráfico retirado do material suplementar do ensaio clínico pivot (NEUTO-TTR) mostrando a eficácia do Inotersena nos subgrupos analisados.



Em relação a segurança, a empresa PTC reafirmou o compromisso do seu programa, que se encontra ativo para todos os pacientes que recebem Inotersena, com acompanhamento próximo de equipe multidisciplinar, com exames, sem custo adicional ao sistema para monitorar e gerenciar quaisquer evento adverso relacionado a tecnologia.

Avaliação econômica:

Conitec: Foi realizado uma crítica que há pouca transparência dos dados de probabilidade usados na transição entre os estados de saúde no modelo de Markov desenvolvido, e que foram citados que a origem era do ECR, e que foram os mesmos utilizados na análise do NICE, mas não são públicos e verificáveis:

Demandante: Confirmou que os dados não estão públicos mesmo e não enviou nenhum argumento para melhorar a transparência;

Sem mudanças no valor proposto: R\$ 16.284,77, representa um desconto de 49,28% sobre o PMVG vigente), a mudança em relação a proposta inicial foi devido a atualização da tabela CMED, o valor do desconto mudou de 47% para 49,3%). Desta forma não houve mudanças nos valores da RCUI e RCEI

Impacto orçamentário:

Conitec: Dado que o cálculo da população elegível para a tecnologia foi feito por estimativa epidemiológica, há uma incerteza que os valores do IO poderiam estar subestimados.

Demandante: Respondeu que não há dados de demanda aferida no Brasil, e que a estimativa no mundo inteira ainda não é boa e que o cenário utilizado é considerado conservador. Mas nenhuma referência adicional foi enviada.

No entanto, usando as contribuições de dados que foram enviados pela secretaria de saúde na consulta pública, há um gasto atual, só em nível federal de R\$ 128,8 milhões (Departamento de Logística do Ministério da Saúde: contratos 175/2024 e 197/2024), adicionados aos casos da Bahia, de Minas Gerais, de São Paulo, foi realizado um exercício simples e estimamos que em 2024 já havia 118 pacientes fazendo uso ou em processo de solicitação para o uso do Inotersena. Desta forma o impacto orçamentário incremental modificou de R\$ 58 milhões no primeiro ano para quase R\$ 100 milhões e no acumulado de 5 anos de R\$ 328 milhões para quase R\$ 560 milhões. A nova estimativa do impacto orçamentário incremental pode ser verificado em mais detalhes na Tabela 18.

Tabela 18. Dados da análise do impacto orçamentário com a nova estimativa de potenciais usuários da tecnologia

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Elegíveis ao Inotersena	198	200	201	202	203
Taxa de adoção	40%	50%	60%	70%	80%
Pacientes em uso (inotersena) (média estimada)	68	71	77	83	90
Doses de inotersena utilizadas	3.526	3.696	3.992	4.308	4.624
Impacto orçamentário	R\$ 57.431.283	R\$ 60.195.879	R\$ 65.016.404	R\$ 70.167.619	R\$ 75.312.404
Total em cinco anos (2024-2029)	-	-	-	-	R\$ 328.123.589
Pacientes em uso (inotersena atualmente)	118	123	131	140	149
Doses de inotersena utilizadas atualmente	6136	6396	6812	7280	7748
Impacto orçamentário	R\$ 99.923.349	R\$ 104.157.389	R\$ 110.931.853	R\$ 118.553.126	R\$ 126.174.398
Total em cinco anos (2024-2029)	-	-	-	-	R\$ 559.740.114

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os participantes da consulta pública entendem que a efetividade do medicamento está comprovada pelas evidências científicas (mencionaram que, em outros países, já foi incorporada) e pela experiência clínica. Profissionais de saúde, pacientes e familiares informaram sobre experiências de diminuição, ou melhora significativa, de forma rápida ou progressiva, de sintomas em múltiplos órgãos. Ou seja, pela sua capacidade para salvar vidas, aumentar a sobrevida e a qualidade de vida em virtude da diminuição dos impactos biológicos, psicológicos, econômicos e sociais da doença. Para além da efetividade do medicamento, outros motivos para sua incorporação são: o fato de ser uma opção de tratamento para a falha terapêutica do tafamidis, para dar resposta à desassistência atual do estágio 2 da doença e pela realidade do diagnóstico tardio da doença. Para este último argumento, também foi mencionada a necessidade de campanhas informativas e capacitação dos atores de saúde. No entanto, as evidências científicas de eficácia são baseadas em um único ensaio clínico e que a população de interesse deste relatório é um subgrupo do estudo, e que desta forma, deixa o tamanho do efeito da eficácia e segurança com baixa precisão.

O direito à saúde e o dever do Estado foram invocados a partir dos princípios doutrinários do SUS (universalidade, equidade, integralidade do cuidado etc.). Nesse contexto, são reforçados como justificativas para a incorporação a qualidade de vida das pessoas, o aumento do gasto estatal decorrente do uso do sistema de saúde pelos agravos da doença não tratada e a judicialização, que reforça a desigualdade no acesso.

No entanto, análise econômica é realizada para que os princípios sejam cumpridos de forma ampla, considerando que um gasto acima de limiares recomendados para o Brasil pode ter efeito contrário ao universalidade, equidade, integralidade do cuidado, e a avaliação econômica realizada desta tecnologia resultou em valores que não são compatíveis com uma decisão a favor de uma incorporação ao sistema de saúde do Brasil. Valores que causaram dúvida do porquê os benefícios mostrados nos estudos e na fala dos pacientes não conseguem ser refletidos na avaliação econômica, já que o QALY identificado para a doença sob o uso da tecnologia foi baixo.

Na discussão, a especialista colocou que o número de 118 pacientes pode estar superestimado, pois neste exercício de identificar a coorte de pacientes estão os pacientes judicializados nas diversas secretarias de saúde, alguns deles estão em estágio 1 da doença. Mesmo assim, entende-se que de qualquer forma, seriam pacientes que evoluíram para o estágio 2 da doença e os que já estão tomando não deixariam de receber a tecnologia e acabariam recebendo a tecnologia, se esta fosse incorporada.

Por fim, na discussão, ficou claro que a tecnologia mostrou eficácia, segurança, mas que o seu preço gerou uma razão de custo-efetividade incremental muita acima do limiar que é recomendado pelas diretrizes.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Após discussão do plenário, nenhuma evidência adicional foi apresentada na consulta pública, e ficou entendido que há evidência de eficácia e perfil de segurança, mas ambas as métricas apresentam incerteza em relação a sua magnitude (tamanho do efeito), dado que há somente um único ensaio clínico e que mostra um largo intervalo de confiança dos resultados, principalmente quando os dados do subgrupo (estágio 2 da doença) são analisados. Ainda, e, mais relevante é a avaliação econômica, que apresenta fragilidade nos dados de transição dos seus estados, devido a transparência e origem dos dados, e, ainda, apresenta valor de custo efetividade incompatível com limiar de custo-efetividade recomendado pelas diretrizes atuais. Desta forma, o plenário não identificou qualquer mudança advinda da consulta pública que modificasse a sua recomendação preliminar. Assim, no dia 07 do mês de agosto de 2024, o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por maioria simples, recomenda a não incorporação do inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 da doença. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 919/2024.

16. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 47, DE 3 DE OUTUBRO DE 2024

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 da doença.

Ref.: 25000.184060/2023-00.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 da doença.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

17. REFERÊNCIAS

1. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Mar 26];289(3):268–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929754/>
2. Lipowska M, Drac H, Rowczenio D, Gilbertson J, Hawkins PN, Lasek-Bal A, et al. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (ATTR-FAP) in Poland - genetic and clinical presentation. *Neurol Neurochir Pol* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2024 Mar 26];54(6):552–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373035/>
3. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 26];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425518/>
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. 2018 [cited 2024 Mar 26]; Available from: <http://conitec.gov.br>
5. Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. [cited 2024 Mar 26]; Available from: <http://conitec.gov.br>
6. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol* [Internet]. 2017 Sep 11 [cited 2024 Mar 26];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28893208/>
7. Damy T, Conceição I, García-Pavía P, Gillmore J, Jandhyala R, Sabbat J, et al. A simple core dataset and disease severity score for hereditary transthyretin (ATTRv) amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 26];28(3):189–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34042016/>
8. Dyck PJB, Kincaid JC, Wiesman JF, Polydefkis M, Litchy WJ, Mauermann ML, et al. mNIS+7 and lower limb function in inotersen treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Muscle Nerve* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Mar 13];62(4):502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34042016/>
9. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, Goyal NA, Alves C, et al. Assessing mNIS+7 and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial. *Muscle Nerve* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Mar 26];56(5):901–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063170/>
10. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol* [Internet]. 1995 [cited 2024 Mar 26];38(3):478–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7668839/>

11. 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* [Internet]. 2018 Jul 5 [cited 2024 Mar 26];379(1):22–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972757/>
12. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *J Community Genet* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Mar 26];9(1):93–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052096/>
13. 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* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Mar 26];27(8):1374–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343462/>
14. Yaras A, Lovley A, Brown D, Vera-Llonch M, Khella S, Karam C. The impact of inotersen on Neuropathy Impairment Score in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Mar 17];23(1):1–14. Available from: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-023-03116-7>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
16. 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* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Mar 26];77(2):96–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810593/>
17. IBGE. BRASIL: TÁBUA DE MORTALIDADE IBGE 2019 - EXTRAPOLADA PARA AS IDADES ACIMA DE 80 ANOS - HOMENS E MULHERES. 2019.
18. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2017: Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. [Internet]. 2017. Available from: ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2018/xls/ambos_os_sexos.xls
19. Inotersen for treating hereditary transthyretin amyloidosis Highly specialised technologies guidance. 2019 [cited 2024 Mar 24]; Available from: www.nice.org.uk/guidance/hst9
20. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Mar 24];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338094/>

21. SUHR O, DANIELSSON, HOLMGREN G, STEEN L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. J Intern Med [Internet]. 1994 [cited 2024 Mar 24];235(5):479–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8182405/>
22. Inês M, Coelho T, Conceição I, Ferreira L, De Carvalho M, Costa J. Health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: a prospective, observational study. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2020 Mar 6 [cited 2024 Mar 24];15(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7060628/](https://pmc/articles/PMC7060628/)
23. Inotersen and Patisiran for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Effectiveness and Value Evidence Report Prepared for. 2018 [cited 2024 Mar 24]; Available from: <https://icer-review.org/programs/midwest-cepac/>.
24. Faria R, Walker S, Palmer S. Tafamidis for Transthyretin Familial Polyneuropathy (TTR-FAP) Evidence Review Group assessment of manufacturer submission.
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 Saude Publica [Internet]. 2012 Jul [cited 2024 Mar 26];28(7):1223–38. Available from: <https://www.scielo.br/j/csp/a/BnNh54N8pnpfWffMc7jFfvh/>
26. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. [cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
27. 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 [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Mar 26];57(5):829–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211930/>
28. 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 [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Mar 24];77(2):96–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810593/>
29. Agência Nacional Vigilância Sanitária. ANVISA [Internet]. [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
30. ClinicalTrials.gov. Página inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
31. Clarivate Analytics Cortellis. Drug Report [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
32. European Medicines Agency (EMA). Página inicial da EMA [Internet]. [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

33. Food & Drug Administration. www.fda.gov. [cited 2024 Apr 7]. Página inicial do FDA . Available from: www.fda.gov
34. National Institute for Health and Care Excellence. Página inicial do NICE [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.nice.org.uk>
35. Anvisa. Página inicial da Anvisa [Internet]. [cited 2024 Apr 7]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>

ANEXO 1



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136