



Brasília, DF | Abril de 2024

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº

### Inotersena

no 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 - MS

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial 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](mailto: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

#### **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

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Karine Medeiros Amaral CMTS/DGITS/SECTICS/MS

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

#### **Análise qualitativa da consulta pública**

a ser analisado

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - 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 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 .....	14
Figura 2. Mudança da linha de base nos pontos primários escalas mNis+7 e Norfolk QoL-DN, de acordo com o estágio da doença. ....	24
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). ....	26
Figura 4. Níveis de TTR nos grupos placebo-inotersena e inotersena-inotersena .....	27
Figura 5. Variação média entre a avaliação basal e final no escore NIS (a) e NIS-LL (b) nos subgrupos analisados.(14)....	28
Figura 6. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico de fase III seguindo os critérios do RoB 2.0. ....	30
Figura 8. Representação esquemática da estrutura do modelo de Markov utilizado na análise de custo-efetividade, apresentado pelo demandante. ....	35
Figura 9. Estrutura do modelo em TreeAge.....	35
Figura 10. Curvas de sobrevida projetadas, de acordo com o estágio da doença. ....	38
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. ....	21
Tabela 2. Progressão clínica com o uso do Inotersena.....	37
Tabela 3. Progressão clínica com cuidados usuais (grupo placebo). ....	37
Tabela 4. Parâmetros de utilidade para o modelo. ....	39
Tabela 5. Utilidade incremental intra-estágio em função do uso de inotersena. ....	40
Tabela 6. Desutilidade decorrente de eventos adversos com inotersena. ....	41
Tabela 7. Consumo anual e custo médio por paciente. ....	43
Tabela 8. Custos de acompanhamento por estágio da doença (anual e por ciclo). ....	44
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	
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. ....	17
Quadro 2. Apresentações de preços disponíveis para a tecnologia.....	19
Quadro 3. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.....	21
Quadro 4. Avaliação pela SE/Conitec dos estudos selecionados pelo demandante.....	22
Quadro 5. Qualidade das evidências (GRADE).....	31
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	33
Quadro 7. Custos considerados na análise de custo-efetividade elaborada pelo demandante.....	42
Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de polineuropatia amiloidótica familiar associada a transtirretina em pacientes adultos.....	54

Relatório preliminar

## Sumário

LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE QUADROS	6
1. APRESENTAÇÃO .....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	9
3. RESUMO EXECUTIVO .....	10
4. CONTEXTO .....	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	13
4.2 Avaliação da progressão da doença .....	14
4.3 Tratamento recomendado.....	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
5.1. Preço proposto para a tecnologia .....	18
5.1.1. Programa de acompanhamento de pacientes .....	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	21
6.1. Evidências apresentadas pelo demandante.....	21
6.2. Avaliação crítica das evidências .....	22
6.3. Evidência clínica.....	23
6.3.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	29
6.3.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia	29
6.3.3. Qualidade metodológica dos estudos	30
6.3.4. Qualidade da evidência	30
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	33
7.1. Avaliação econômica.....	33
7.1.1 Modelos e parâmetros incluídos	34
7.1.2 Custos	42
7.1.3 Resultados	46
7.1.4 Limitações da avaliação econômica	48
7.2. Análise de impacto orçamentário .....	49
7.2.1 População elegível	50
7.2.2 Custos de tratamento	51
7.2.3 Resultados	51
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. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	59
15. REFERÊNCIAS.....	60
ANEXO 1.....	64

Relatório preliminar



## 1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela PTC Farmacêutica do Brasil Ltda, em 06 de dezembro de 2023, 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 no SUS.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Inotersena nonadecassódica (Tegsedí®)

**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. 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 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. No estudo de extensão do estudo NEURO-TTR, consistiu em um período de tratamento de até a 260 semanas. 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 (≥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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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, pela fonte citada, e desta forma não podem ser verificados, 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 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 NICE recomendou o uso de inotersena para o tratamento da PAF-TTR em estágios 1 e 2, mediante acordo comercial com o fabricante. A 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 pela incerteza sobre a análise 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 10 de abril de 2024, discutiram e, por unanimidade, deliberaram que a recomendação preliminar fosse desfavorável. Levaram em consideração as incertezas identificadas na análise da evidência e na avaliação econômica e que, em conjunto ao impacto orçamentário, os resultados obtidos são incompatíveis com critérios razoáveis de incorporação.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 4. CONTEXTO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A amiloidose sistêmica é causada pelo envelhecimento 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)

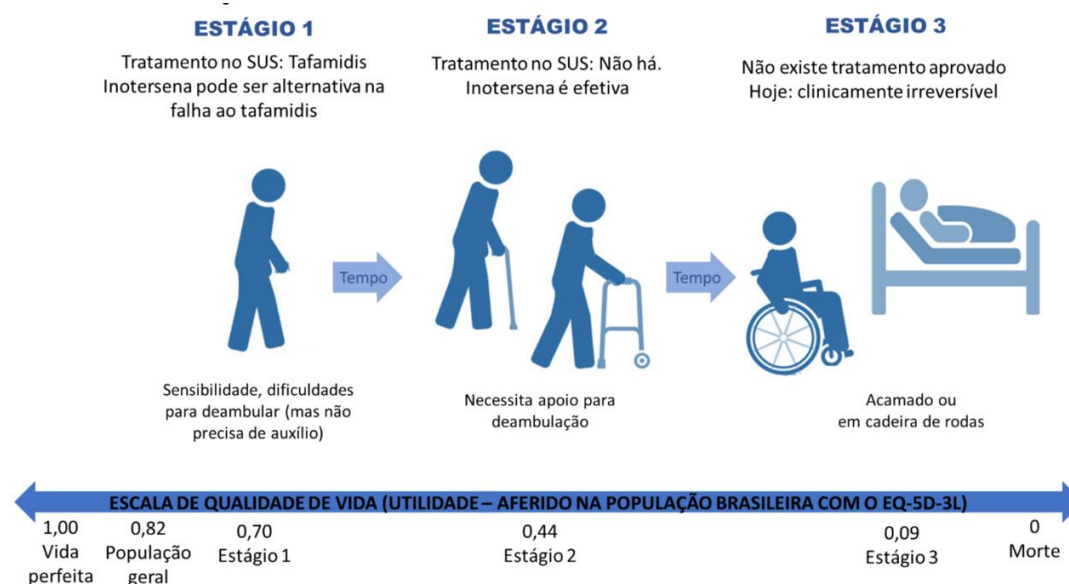
PAF-TTR é uma doença multissintomática que pode apresentar neuropatia periférica (sensorial e motora), neuropatia autonômica, comprometimento gastrointestinal, cardiomiopatia, nefropatia ou deposição ocular.(3) As manifestações clínicas da amiloidose sistêmica são determinadas principalmente pela proteína 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



## 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.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Inotersena nonadecassódica
<b>Nome comercial</b>	TEGSEDI®
<b>Apresentação</b>	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.
<b>Posologia</b>	A dose recomendada de Inotersena nonadecassódica (TEGSEDI®) é de 284mg, administrada uma vez por semana por injeção via subcutânea.
<b>Detentor do registro</b>	PTC Farmacêutica do Brasil Ltda.
<b>Fabricantes</b>	PTC Farmacêutica do Brasil LTDA.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento da polineuropatia de estágio 1 ou 2 em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina (PAF-TTR).
<b>Indicação proposta pelo demandante</b>	Pacientes portadores de Polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2.
<b>Contraindicações</b>	Pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes listados na seção composição; contagem plaquetária < 100×10 <sup>9</sup> /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 <sup>2</sup> ; insuficiência hepática grave.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

<b>Precauções</b>	<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 dabigatran.</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>
<b>Eventos adversos</b>	<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>
<b>Exigência para suplementação de vitamina A</b>	<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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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/cmmed/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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 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.

<b>População</b>	Pacientes com PAF-TTR, com estágio 2 da doença.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Inotersena
<b>Comparação</b>	Não tratar, placebo ou outra terapia disponível
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	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"

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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	

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Yarlas et al., 2023 (14)	X	
Luigetti et al., 2020		Resumo de congresso - pôster

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

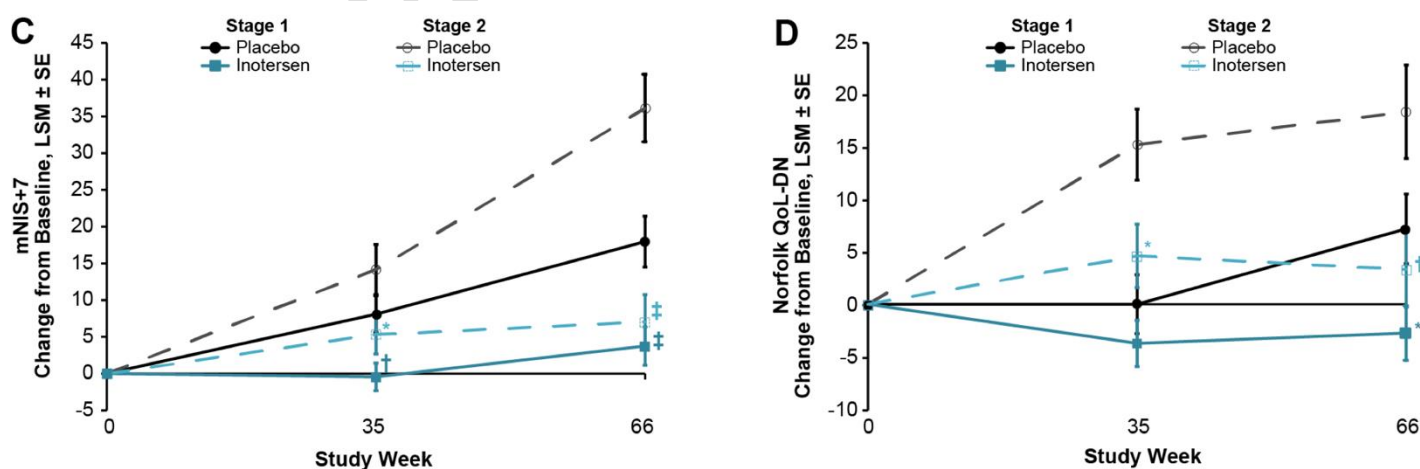
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



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  $\leq 4$  semanas, e um período de tratamento de até a 260 semanas, com um período de avaliação pós-tratamento de 3 meses. Os pacientes receberam 300 mg de inotersena uma vez por semana via subcutânea por até 260 semanas (5 anos). Todos os pacientes receberam doses suplementares da dose diária, recomendada, 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”.

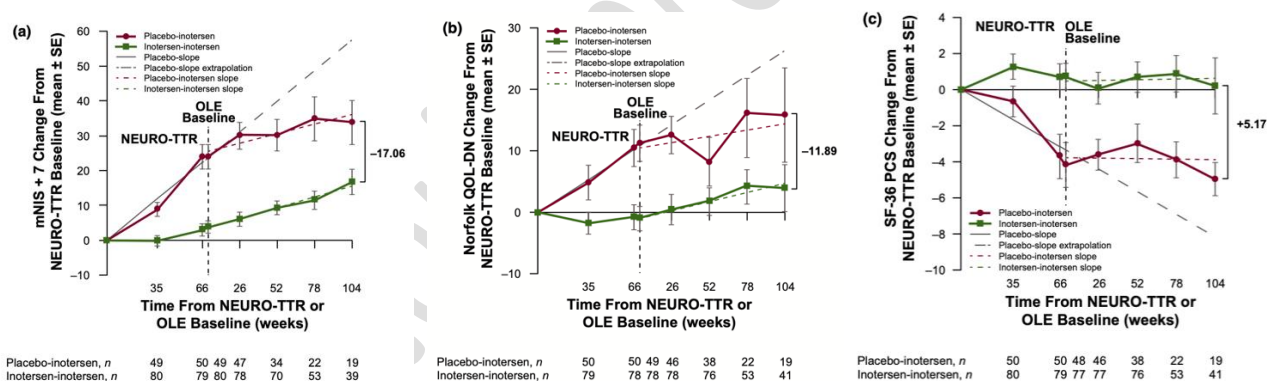
Além dos desfechos primários elencados no estudo de NEURO-TTR, mudança da linha de base do escore mNIS+7 e escore Norfolk QoL-DN, foi avaliada também a mudança da linha de base no Short-Form Health Survey 36, versão 2 (SF-36), um questionário de avaliação da qualidade de vida (QV) constituído de 36 itens 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).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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).

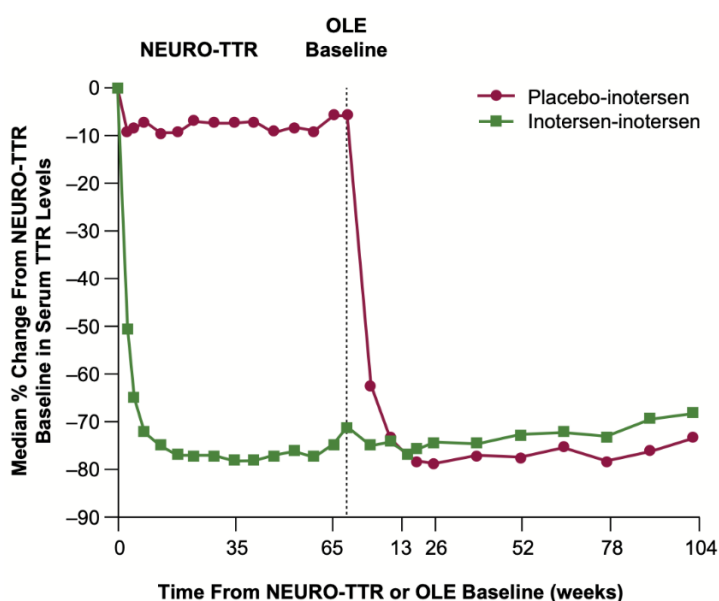


Fonte: Figura 4 do estudo Brannagan et al., 2020. Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial. Eur J Neurol. 2020 Aug; 27(8): 1374–1381.

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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.

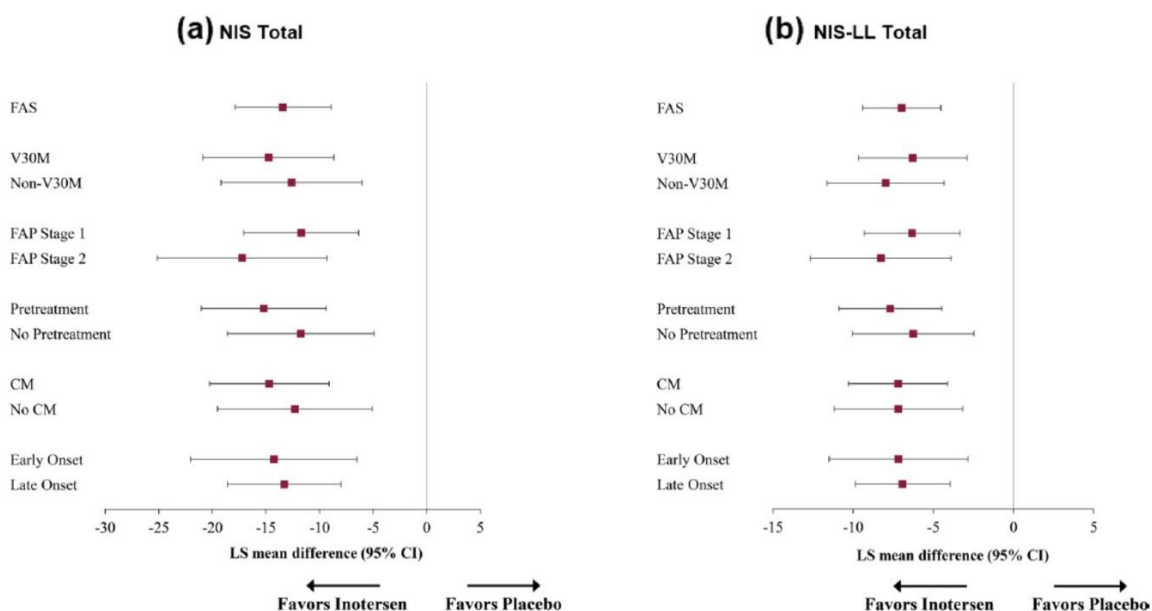
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**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%).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

### 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

### 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.

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

+ Low risk  
! Some concerns  
- 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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)	
<b>Melhora da função motora (mNIS + 7Escala de: -22,3 de 346,3)</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	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
<b>Qualidade de vida (Norfolk QOL-DN – escala de -4 a 136)</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	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
<b>Eventos adversos</b>											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	Muito grave <sup>b</sup>	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

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



## 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.
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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

### 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.

De acordo com o modelo proposto pelo demandante, equiparadas aos modelos das 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.

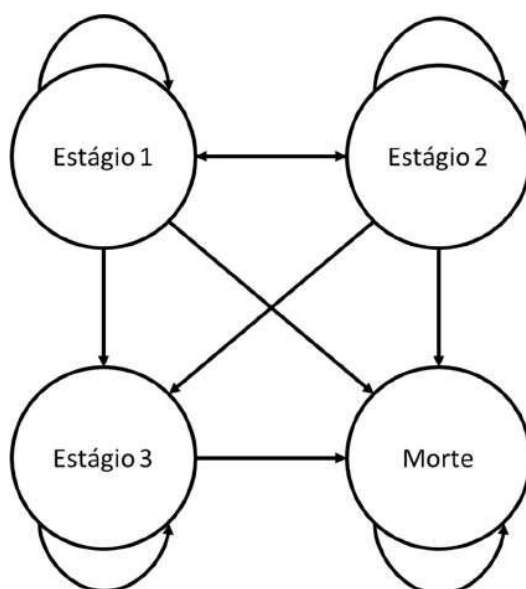
O demandante considerou que o paciente quando atinge o estágio 3 da doença deve descontinuar o uso de inotersena, pode regredir do estágio 2 ao estágio 1, contudo, não pode regredir do estágio 3 para estágios anteriores (Figura 7) uma vez que o modelo não assume o tratamento nesse estágio da doença. 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 já analisadas e considerada adequada pela Conitec, na análise anterior, foi considerada 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 foi utilizada como limite de idade da coorte.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.

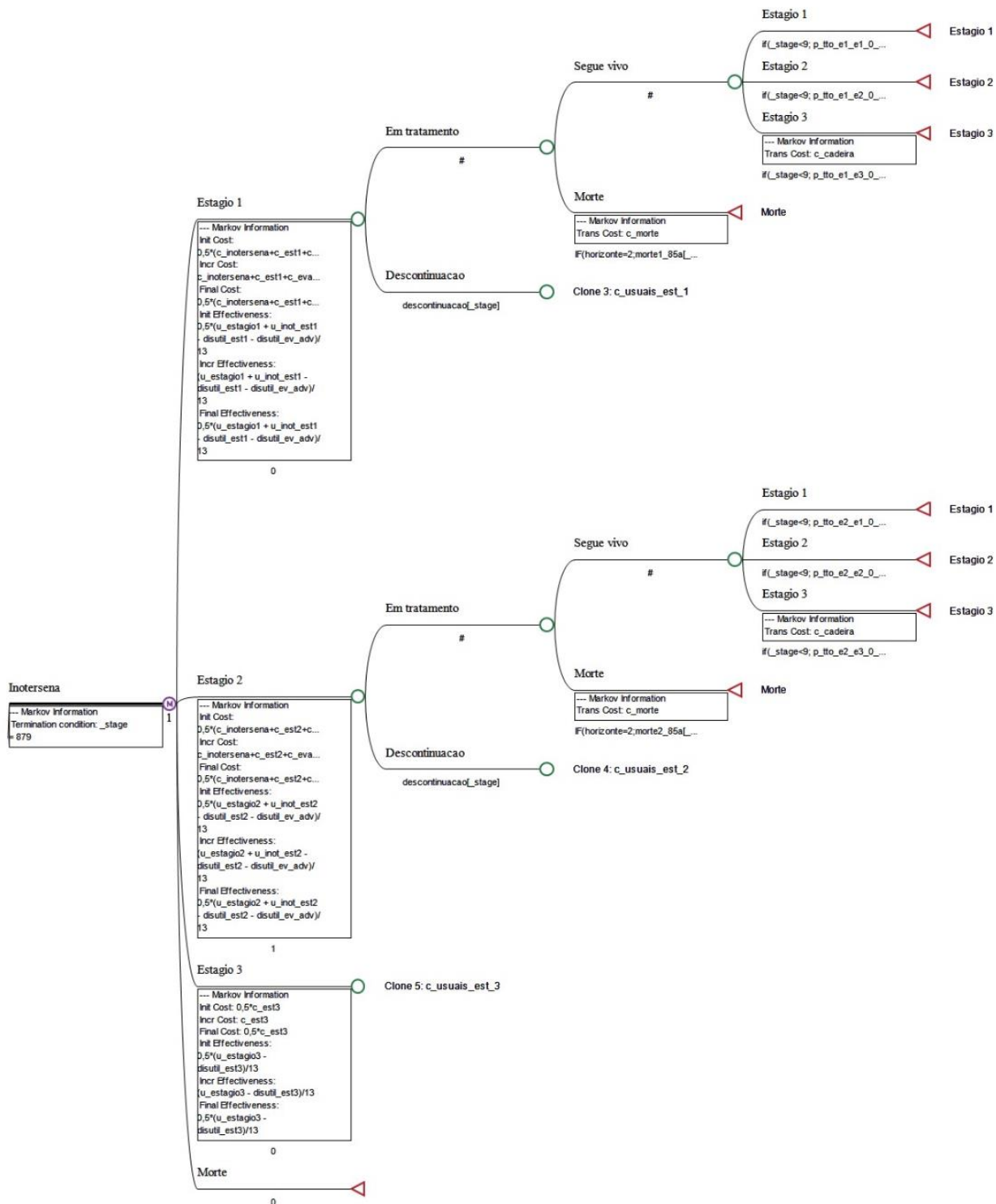


Fonte: Dossiê do demandante

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



Fonte: Dossiê do demandante

Parâmetros de efetividade

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 descontinuam 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 explanação do demandante.

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

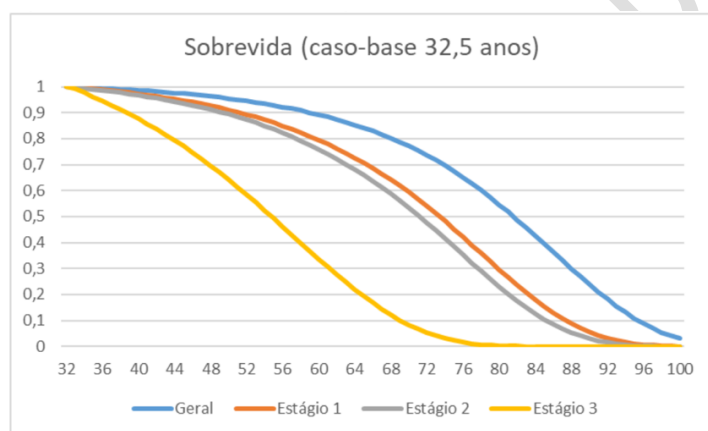
A mortalidade da população geral foi baseada na tábua de mortalidade do IBGE de 2019.(17,18) Apesar das tábuas de mortalidade para o ano de 2020 estar disponível, o demandante optou por utilizar as estimativas de 2019 devido a potenciais distorções nas estimativas devido ao COVID-19. Uma vez que os dados do IBGE não compreendem taxas de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 tábua de mortalidade para a população geral, aplicando hazard ratio de 2,01 para o estágio 1, de 2,42 para o estágio 2 e de 9,53 para o estágio 3 (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 sobrevivência 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 sobrevivência para cada estágio da doença, Figura 9, encaminhado pelo demandante. Mas como citado anteriormente, os dados para a modelagem de sobrevivência carregam alto grau de incerteza nos parâmetros utilizados.

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



Fonte: Dossiê do demandante.

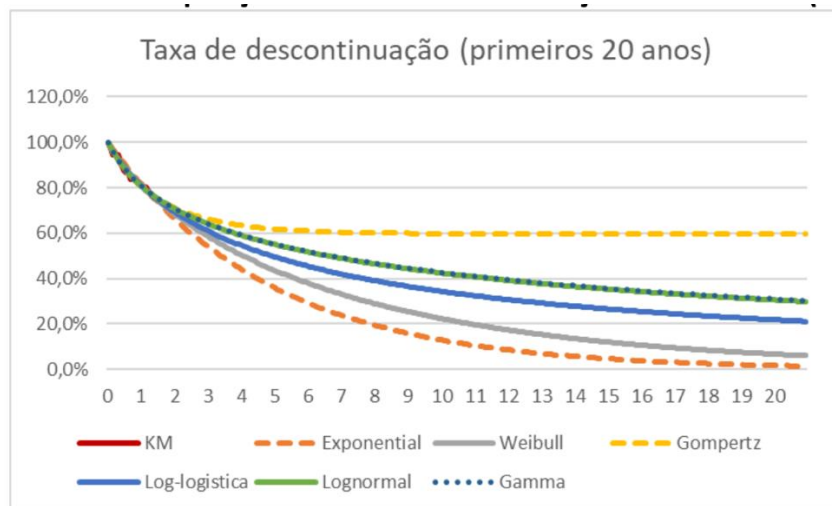
#### Taxa de descontinuação

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

sugerida pelo NICE (log-logística). No entanto, os dados e 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



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)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



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 <sup>a</sup>	Desutilidade (por paciente) <sup>b</sup>
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
<b>Disutilidade (por ciclo)</b>					<b>-0,0001830</b>
<b>Disutilidade (por ano)</b>					<b>-0,0023790</b>

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

<sup>a</sup>Desutilidade do evento dada por desutilidade do multiplicada por duração em anos

<sup>b</sup>Desutilidade 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

### 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 <sup>a</sup>	Tratamento pelo ciclo (4 semanas), consistindo em quatro seringas (aplicação domiciliar).	R\$65.139,08
Retinol + Colecalciferol 3000U + 800U/mL. Três frascos de 10mL <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> Preço proposto para incorporação, sem imposto, considerando importação direta.

<sup>b</sup> 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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
<b>TOTAL</b>			<b>R\$ 1083,14</b>		<b>R\$ 1.896,89</b>

**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).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Estágio	Custo anual (bruto)	Custo anual (corrigido)	Custo por ciclo (28 dias) (bruto)	Custo por ciclo (28 dias) (corrigido)
<b>Estágio 1</b>	R\$ 1.001,12	R\$ 2.803,14	R\$ 77,01	R\$ 215,63
<b>Estágio 2</b>	R\$ 1.631,01	R\$ 4.566,83	R\$ 125,46	R\$ 351,29
<b>Estágio 3</b>	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 gerenciados 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
<b>Glomerulonefrite</b>	R\$ 331,54	0,166%	R\$ 0,55
<b>Nefrite intersticial</b>	R\$ 331,54	0,055%	R\$ 0,18
<b>Trombocitopenia</b>	R\$ 45,93	0,868%	R\$ 0,40
<b>Trombose venosa profunda</b>	R\$ 322,48	0,055%	R\$ 0,18
<b>Embolismo pulmonar</b>	R\$ 512,78	0,055%	R\$ 0,28
<b>Hemorragia intracraniana</b>	R\$ 463,21	0,055%	R\$ 0,25
<b>Acidente vascular cerebral isquêmico</b>	R\$ 463,21	0,055%	R\$ 0,25
<b>Mielopatia</b>	R\$ 359,91	0,055%	R\$ 0,20
<b>Custo total por ciclo</b>			R\$ 2,30
<b>Custo total por ciclo (corrigido)<sup>a</sup></b>			R\$ 6,44

<sup>a</sup>Aplicado fator de correção de 2,8 vezes.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

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

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

<sup>a</sup>Painel de preços – Ministério do Planejamento. Valor médio do item, referente a compras de 2023 (dados registrados até 21 de maio de 2023).

<sup>b</sup>Valor 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,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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		
Sem desutilidade do cuidador	Cuidados usuais	R\$ 74.855	1,29 AVAQ	6,51 AVAQ	R\$ 1.580.651 / AVAQ
	Com inotersena	R\$ 10.362.108	7,80 AVAQ		
Sem ganho de utilidade intra-estágio	Cuidados usuais	R\$ 74.855	1,29 AVAQ	5,79 AVAQ	R\$ 1.755.667 / AVAQ
	Com inotersena	R\$ 10.362.108	7,09 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

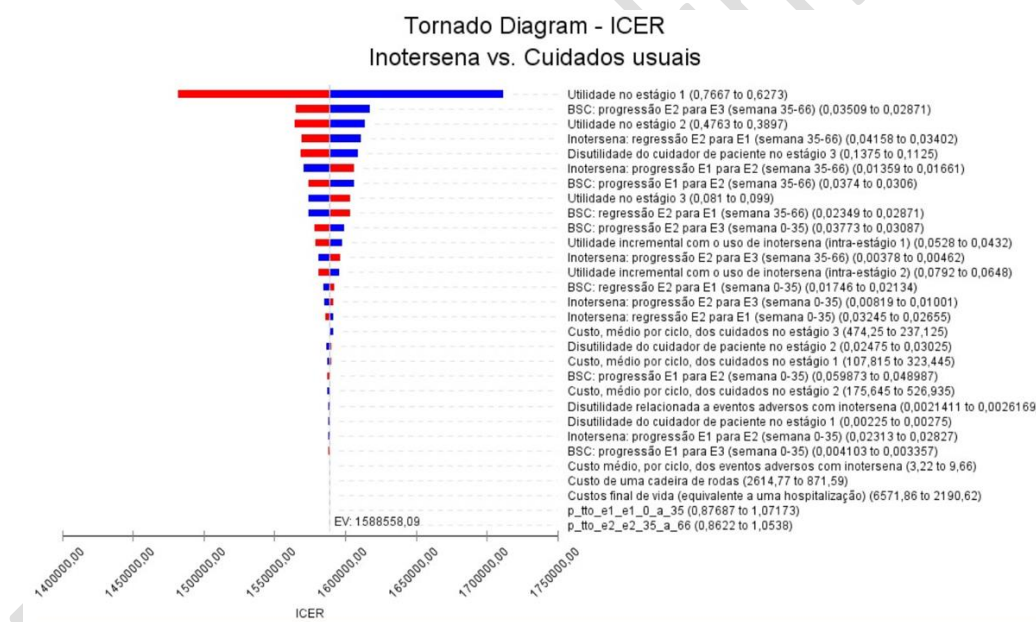
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



modelo. Isso se deve porque após os 85 anos apenas 5% dos pacientes em uso de inotersena e menos de 1% no grupo controle permanecem vivos no modelo. Além disso, aplicando a taxa de desconto de 5%, valores futuros (monetários e de utilidade) perdem seu impacto ao serem trazidos para o valor presente. Por exemplo, considerando que o período de tempo entre a idade do caso base (32,5) e a idade de 85 anos é de 52,5 anos, cada AVAQ de vida ganho nesse período terá o valor presente ajustado para apenas 0,00772 AVAQ [ $0,0072 * (1+0,05)^{52,5}=1$ ], 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;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



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.<sup>(25)</sup> 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup>Preço proposto para incorporação, sem imposto.

<sup>b</sup>Banco 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>1</sup>:

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 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

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

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

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

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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)*<sup>2</sup>:

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 ≤ IIB, 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)*<sup>3</sup>

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)*<sup>4</sup>:

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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 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
-----------------	-------------------	----------------------	---------------------	---------------------------------------

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://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

<sup>a</sup> Recrutando

<sup>b</sup> Completo

<sup>c</sup> 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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Sob consulta pública...

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

58

## 14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Após consulta pública...

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 15. 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: [/pmc/articles/PMC7540053/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34042016/)
9. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, Goyal NA, Alves C, et al. Assessing mNIS+7Ionis 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/>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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. Yarlus 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](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](http://www.nice.org.uk/guidance/hst9)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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/>
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>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

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](http://www.fda.gov). [cited 2024 Apr 7]. Página inicial do FDA . Available from: [www.fda.gov](http://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/>

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## ANEXO 1

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.





**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**