



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

INOTERSENA

para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à
transtirretina em pacientes adultos 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 do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

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

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

INOTERSENA

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

O que é Polineuropatia Amiloidótica Familiar relacionada à Transtirretina (PAF-TTR)?

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar relacionada à Trastirretina (PAF-TTR) é uma doença rara, hereditária, progressiva, altamente incapacitante e que atinge diferentes sistemas do corpo. A doença é causada pela alteração genética na formação da proteína TTR, presente no fígado. Esta mutação contribui para o acúmulo de pequenas fibras de proteínas defeituosas (amiloides) nos tecidos, que causam disfunção em diferentes órgãos. A condição pode apresentar múltiplos sintomas que comprometem, especialmente, as funções dos nervos responsáveis pelos sentidos, movimentos e ações involuntárias do corpo, do sistema digestivo, do coração, dos rins ou dos olhos.

Estima-se que 1 em cada 100 mil pessoas no mundo seja diagnosticada com a doença, embora considere-se que a quantidade de diagnósticos realizados é menor do que a de casos reais. As características da PAF-TTR variam conforme o tipo da mutação TTR, região geográfica e outros fatores não identificados. Atualmente, a doença é classificada em três estágios, com base no nível de assistência necessário ao indivíduo e no grau de incapacidade de caminhar:

Estágio 1 (inicial): quadro leve; acompanhamento ambulatorial; sintomas limitados aos membros inferiores; sensibilidade alterada nas extremidades do corpo; caminhada com dificuldade, mas sem a necessidade de auxílio (bengala).



Estágio 2 (intermediário): quadro moderado; aumento da deterioração dos nervos; acompanhamento ambulatorial que requer assistência; e caminhada com dificuldade e necessidade de auxílio (bengala ou muleta).



Estágio 3 (avançado): quadro grave; fraqueza generalizada; o indivíduo pode ter necessidade de uso de cadeira de rodas ou encontrar-se acamado.



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

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Polineuropatia Amiloidose Familiar do Ministério da Saúde, o transplante de fígado é recomendado para evitar a progressão da doença, tendo em vista que o órgão concentra TTR e a sua remoção permite prevenir o acúmulo das proteínas defeituosas. Por não ter caráter curativo, o transplante é realizado antes do aparecimento de lesões extensas e irreversíveis.

O tratamento medicamentoso disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) destina-se a adultos diagnosticados com PAF-TTR em estágio inicial, não submetidos ao transplante do fígado. Para este público, recomenda-se o uso de tafamidis meglumina para estabilização da TTR, inibindo a produção de proteínas defeituosas e, com isso, reduzindo a progressão da doença.

Medicamento analisado: inotersena nonadecassódica

A empresa PTC Farmacêutica do Brasil LTDA solicitou à Conitec a incorporação, ao SUS, do inotersena nonadecassódica para o tratamento da polineuropatia em pacientes adultos com amiloidose hereditária associada à transtirretina no estágio 2.

O medicamento impede a produção da TTR no fígado, reduzindo significativamente os níveis de proteínas defeituosas no órgão. Assim, pode interromper a progressão da doença. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o medicamento em dose de 284 mg, que deve ser aplicada uma vez por semana sob a pele, para o tratamento de indivíduos adultos com PAF-TTR em estágio inicial ou intermediário.

Um estudo considerado na análise de evidências clínicas demonstrou alteração significativa na escala que avalia os sinais da doença, como força muscular, sensibilidade e reflexo, e na escala que mede a qualidade de vida em comparação ao grupo que fez uso de substância sem efeito terapêutico (placebo). Em estudo de extensão do anterior, os participantes que continuaram o tratamento com inotersena apresentaram manutenção do benefício obtido a partir das mesmas escalas de avaliação. Aqueles que mudaram o tratamento de placebo para inotersena alcançaram melhora ou estabilização ao longo do tempo, sugerindo que a intervenção tardia ainda pode provocar uma resposta medicamentosa significativa. As principais preocupações de segurança identificadas no tratamento com o uso de inotersena foram a ocorrência de redução plaquetas no sangue (trombocitopenia) e de aglomeração de pequenos vasos sanguíneos nos rins (glomerulonefrite). Por fim, um estudo estatístico, baseado nos dados do primeiro estudo, considerou que os indivíduos em estágio intermediário da doença obtiveram resultados melhores no tratamento em comparação aos demais.

A avaliação econômica considerou que a aquisição do inotersena resultou em ganho de anos de vida, com custo adicional de R\$ 1.587.709, e ganho de anos de vida com qualidade a partir do acréscimo no custo de R\$ 4.495.028. As estimativas foram ponderadas a partir do benefício por paciente com base no tempo de vida de 100 anos. Em relação ao impacto orçamentário, caso o medicamento seja incorporado ao SUS, foi calculado um custo adicional de aproximadamente R\$ 328,1 bilhões no horizonte temporal de cinco anos.

Perspectiva do paciente

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

O representante titular, de 68 anos, recebeu o diagnóstico tardio da doença em 2019. Após o resultado de um ecocardiograma, obteve a confirmação da PAF-TTR com biópsia da glândula salivar e exame genético. Tem a mutação Ala97Ser, originada em Taiwan, país em que nasceu. Relatou que a doença se manifesta principalmente por meio dos músculos, com perda de sensibilidade nas extremidades e fraqueza. Com o diagnóstico da PAF-TTR ainda em estágio inicial, iniciou o tratamento medicamentoso com tafamidis meglumina. Em 2020, a doença evoluiu para o estágio intermediário, quando passou a usar o inotersena, com acesso por via judicial. A aplicação semanal da tecnologia era feita 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 consideram que a sua fala também melhorou. Por fim, mencionou que os benefícios alcançados contribuíram para que recuperasse a autoconfiança.

O vídeo da 128ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do inotersena nonadecassódica para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos no estágio 2. Esse tema foi discutido durante a 128ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 10, 11 e 12 de abril de 2024. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos considerou as incertezas das evidências existentes, que são baseadas em apenas um estudo clínico, bem como a incerteza associada à análise de um subgrupo específico. Ademais, o Comitê avaliou que o impacto orçamentário é elevado, mesmo com o desconto de 47% para aquisição, e que o modelo econômico adotado apresenta fragilidades.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 24, durante 20 dias, no período de 24/05/2024 a 12/06/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 973 contribuições da sociedade, sendo a maioria (n=950) favorável à incorporação da tecnologia. As opiniões favoráveis mencionaram, principalmente, a efetividade do medicamento em termos de aumento da qualidade de vida; a possibilidade de ser uma alternativa terapêutica para pacientes em estágio 1, que apresentaram falha do tafamidis, e pacientes em estágio 2, que não possuem tratamento medicamentoso disponível no SUS; a garantia do direito à saúde; e o aumento do gasto do Estado brasileiro em relação às solicitações de acesso por via judicial e ao agravamento da doença. As contribuições sobre evidências clínicas defenderam o aumento de sobrevida, a autoadministração de medicamento, o fato de o medicamento não causar plaquetopenia, de a tecnologia já ter alcançado consenso clínico para sua prescrição e de evitar a perda da deambulação. Ademais, enfatiza-se as contribuições de organizações da sociedade civil nesse campo, que formalizaram o posicionamento favorável à incorporação do medicamento ao SUS. Secretarias de saúde da Bahia, de Minas Gerais e de São Paulo contribuíram informando os gastos com a tecnologia, que é dispensada a partir de solicitação judicial. Dois estudos clínicos foram analisados e demonstraram a manutenção dos benefícios do medicamento e a sua segurança. Em relação aos estudos econômicos, houve uma atualização do desconto frente a atualização da tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). No entanto, os resultados da

análise econômica realizada anteriormente mantiveram-se. Foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário considerando os dados disponibilizados pelas secretarias de saúde e dos contratos firmados com o Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS), que aumentou significativamente o quantitativo do público-alvo. Desse modo, a estimativa do impacto orçamentário adicional sofreu alteração, chegando a aproximadamente R\$ 560 milhões no acumulado de cinco anos.

Recomendação final da Conitec

A 132ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 7, 8 e 9 de agosto de 2024. No primeiro dia, o Comitê de Medicamentos recomendou a não incorporação, ao SUS, do inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 da doença. Os membros do Comitê consideraram que as contribuições da consulta pública não modificaram o entendimento sobre o tema. O Comitê considerou a existência de evidências dos benefícios e da segurança, mas que ainda há incerteza sobre a dimensão do efeito desses resultados, tendo em vista que existe apenas um ensaio clínico sobre isso e que ele apresenta um maior intervalo de confiança dos resultados, principalmente em relação aos pacientes em estágio 2 da doença. Sobre a avaliação econômica, considerou-se a fragilidade dos dados e o fato de a tecnologia não ser custo-efetiva para o SUS.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no âmbito do SUS, do inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 da doença.

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