

NOTA TÉCNICA Nº 1285/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5032039-07.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 11/04/2023
- 1.5. Data da Resposta: 19/04/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 08/12/1938 – 84 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Polineuropatia Amiloidótica familiar (PAF) ligada ao gene transtirretina (TTR) – CID10 E85.1.

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento
- Tegsedi (Inotersena) 284 mg – 04 ampolas/mês – 01 ampola, via SC, 1 x por semana - uso contínuo.
- 4.2. Princípio Ativo: INOTERSENA NONADECASSÓDICA
- 4.3. Registro na ANVISA: 1577000020015
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não. o SUS disponibiliza tratamentos de suporte. Existem duas formas de tratamento para a doença: (1) Medicamentos: No SUS, o uso de tafamidis meglumina é o medicamento padronizado como alto custo, sendo rigorosamente acompanhado em centros de referência. Após 12 meses de tratamento, pacientes com doença estável devem continuar o uso de tafamidis meglumina. Já os pacientes que apresentarem progressão dos sintomas ou sinais devem ser avaliados para opções alternativas de tratamento, como o transplante hepático. (2) Transplante hepático: esse procedimento permite parar a progressão dos sintomas, mas não cura lesões já existentes
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não
- 4.7. Custo da tecnologia:
 - 4.7.1. Denominação genérica: **Inotersena**
 - 4.7.2. Laboratório: PTC FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.
 - 4.7.3. Marca comercial: TEGSEDI

4.7.3. Apresentação: 200 MG/ML SOL INJ SC CT ENVOL SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: 45695,07

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: 77431,23

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços da ANVISA abril de 2023

4.10. Recomendações da CONITEC: Os membros do plenário, presentes na 113ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 06 de outubro de 2022, deliberaram, por maioria simples recomendar a **não incorporação** da inotersena nonadecassódica para tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina. Para essa decisão, o plenário considerou a restrição orçamentária, a razão de custo efetividade, e o grande impacto orçamentário ao SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 776/2022.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

As amiloidoses sistêmicas são um grupo de doenças que se caracterizam pelo depósito de substância amiloide nos tecidos. As amiloidoses têm como mecanismo fisiopatológico comum a proteotoxicidade de moléculas precursoras aberrantes, devido à mutação, ou outro mecanismo, que se desagregam em formas intermediárias, e finalmente se depositam como fibrilas de amiloide no interstício tecidual. Este depósito causa disfunção de diversos órgãos. Existem diferentes tipos de amiloidoses sistêmicas, entre elas as amiloidoses hereditárias ligadas a proteínas precursoras que sofreram mutação, tais como a transtirretina (TTR). A TTR é uma proteína predominantemente sintetizada no fígado (98%) e que tem a função de ser carreadora da tiroxina e do retinol. Quando a TTR sofre desestabilização de sua estrutura tetramérica, seja por mutação, no caso das formas hereditárias, ou outro mecanismo, na forma senil, há deposição tecidual sob a forma de agregados de filamentos amiloides, são as amiloidoses ligadas à TTR. As mutações ligadas à amiloidose do gene da TTR têm herança autossômica dominante.

As diferentes mutações geram diferentes idades de início e diferentes apresentações clínicas, permitindo para a maioria das mutações já descritas uma boa correlação genótipo-fenótipo. As amiloidoses por TTR manifestam-se por meio de dois quadros clínicos principais: a polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR) e a cardiomiopatia amiloidótica familiar (CAF-TTR). A presença de um desses quadros, ou da combinação dos mesmos, em presença de disautonomia, em especial em indivíduos com história familiar autossômica dominante, levanta a suspeita clínica de uma amiloidose por TTR.

Nervos periféricos, coração, trato gastrointestinal, rins, sistema nervoso central e os olhos são os tecidos mais acometidos com o depósito de substância amiloide. Nos nervos periféricos, a lesão é do tipo perda de axônios, principalmente aqueles não mielinizados ou com pouca mielina, portanto de pequeno calibre, explicando o quadro clínico que progride desde uma polineuropatia de fibras finas, acometendo a percepção térmica precocemente e a percepção da dor, além de disautonomia, até uma polineuropatia sensitivo e motora

completa com fraqueza, atrofia e perda da capacidade deambulatória numa evolução para óbito em média de 10 anos.

O tratamento da PAF-TTR é complexo e requer medidas específicas para o controle da progressão da amiloidogênese sistêmica, além de terapia direcionada aos sintomas e órgãos afetados pela amiloidose. Podemos dividir em 02 seguimentos, o medicamentoso (Tafamidis, Inotersana, Diflunisal e o Patisiran) e não medicamentoso (transplante hepático).

O uso de tafamidis meglumina é recomendado pela CONITEC para o tratamento da amiloidose associada à TTR em pacientes adultos com PAF sintomática em estágio inicial (estágio I) e não submetidos a transplante hepático por amiloidose associada à TTR. Apresenta um satisfatório perfil de segurança, além de ser eficaz na estabilização da TTR e redução da progressão da doença. Para esta população, o uso de tafamidis meglumina também é associado a uma melhora ou manutenção do status nutricional.

O Tafamidis age estabilizando a TTR anormal (mutada), portanto, evitando que se formem os depósitos de fibras amilóides e diminuindo assim a progressão da doença, sendo o único disponível pelo SUS desde 2019.

Outro fármaco, porém mais novo, é o Inotersana, um oligonucleotídeo antisense desenvolvido para o tratamento da amiloidose hereditária por TTR, para pacientes com quadro de polineuropatia. Ele atua interferindo no RNA mensageiro das células hepáticas, inibindo a produção da proteína transtirretina (TTR) que causa da doença. Em estudo de fase III, multicêntrico internacional, o medicamento demonstrou ter alto potencial para tratar a doença, com perfil satisfatório de segurança, a fim de retardar a progressão da doença e proporcionar mais qualidade de vida. É aplicado como injeção subcutânea onde o próprio paciente ou seu cuidador pode aplicar em casa, uma vez por semana. É obrigatório o acompanhamento do paciente para monitorização da função renal, hepática e das plaquetas quando tratado com Inotersana. Foi aprovado no Brasil pela Anvisa em 29 de outubro de 2019 para tratamento de pacientes adultos com Amiloidose Hereditária TTR com polineuropatia nos estágios 1 e 2, porém não está disponível no SUS.

A CONITEC avaliou a aplicação da inotersana em pacientes com polineuropatia em 2022 (Brasil, 2022), tendo sido incluídos dois estudos, um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (NEURO-TTR) por um período de 15 meses (65 semanas) e um ensaio de extensão por um período de até 266 semanas após a finalização do estudo NEURO-TTR. O estudo NEURO-TTR, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com inotersana em pacientes com PAF- TTR em estágio 1 ou 2 na presença ou ausência de cardiomiopatia.

Foram alcançadas diferenças significativas entre o grupo inotersana e o grupo placebo, a diferença na alteração média dos mínimos quadrados desde a linha de base até a semana 66 entre os dois grupos foi de -19,7 pontos (IC 95% -26,4 a -13,0; P <0,001) para o mNIS+7

e -11,7 pontos (IC 95%, -18,3 a -5,1; $P < 0,001$) para a pontuação Norfolk QOL-DN, favorecendo inotersena, as análises de sensibilidade mostraram um efeito de tratamento com inotersena robusto e benéfico em todas as suposições. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram reportados nos dois grupos.

No estudo de extensão do estudo NEURO-TTR, foram considerados elegíveis pacientes que completaram o NEURO-TTR satisfatoriamente, consistiu em um período de um período de tratamento de até a 260 semanas. Além dos desfechos primários, os níveis reduzidos de TTR foram mantidos no grupo inotersena-inotersena até a semana 104, onde atingiu um limiar mediano de 77% em relação à linha de base do NEURO-TTR. Os eventos adversos mais comuns ($\geq 10\%$) foram os mesmos do estudo pivotal, com exceção dos casos graves, o uso resultou em eficácia continuada após 2 anos sem preocupações adicionais de segurança ou sinais de aumento da toxicidade por até 5 anos de exposição cumulativa à inotersena. O início do uso inotersena em pacientes que receberam placebo anteriormente resultou na estabilização da doença, sugerindo que a intervenção tardia na doença ainda pode provocar uma resposta medicamentosa significativa. As análises orçamentária e de custo-efetividade levaram ao questionamento sobre a viabilidade e sustentabilidade da inclusão da medicação, optando-se pela não incorporação da medicação para a situação pleiteada.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora de anormalidades neurofisiológicas e da qualidade de vida

5.3. Parecer

(X) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

A paciente, conforme as informações apresentadas por seu médico assistente, tem diagnóstico confirmado por teste genético e está há cerca de um ano em uso de tafamidis, a medicação preconizada pelo SUS.

A evidência disponível sobre eficácia e segurança de inotersena no tratamento de PAF-TTR é baseada em ensaio clínico de fase III, as evidências analisadas, de acordo com a ferramenta GRADE, com qualidade alta a moderada. Quanto aos desfechos analisados, os pacientes tratados com o inotersena apresentam modificações no curso da neuropatia e melhora a qualidade de vida. Entretanto, a análise orçamentária da CONITEC levou a dúvidas sobre a viabilidade e sustentabilidade do sistema com sua incorporação, devida aos altos custos associados, optando-se, em outubro de 2022, por não incorporar a medicação.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

- Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, Planté-Bordeneuve V, Barroso FA, Merlini G, Obici L, Scheinberg M, Brannagan TH 3rd, Litchy WJ, Whelan C, Drachman BM, Adams D, Heitner SB, Conceição I, Schmidt HH, Vita G, Campistol JM, Gamez J, Gorevic PD, Gane E, Shah AM, Solomon SD, Monia BP, Hughes SG, Kwoh TJ, McEvoy BW, Jung SW, Baker BF, Ackermann EJ, Gertz MA, Coelho T. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):22-31
- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Inotersena para o tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina em pacientes adultos em estágio 2 ou pacientes não respondedores a tafamidis meglumina. Brasília, 2022. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221118_relatorio_tecnico_inotersena.pdf [consultado em 12/04/2023]
- Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Outubro/2018. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_polineuropatia_amiloidotica_familiar_2018.pdf [consultado em 12/04/2023]
- Gorevic P, Franklin J, Chen J, Sajeev G, Wang JCH, Lin H. Indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and inotersen for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. Expert Opin Pharmacother. 2021 Jan;22(1):121-129
- Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. Neurol Ther. 2020 Dec; 9(2): 317–333
- Samjoo IA, Salvo EM, Tran D, Amass L, Stewart M, Cameron C. The impact of clinical heterogeneity on conducting network meta-analyses in transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. Curr Med Res Opin. 2020 May;36(5):799-808

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP