

NOTA TÉCNICA Nº 1731/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5010057-39.2019.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 05/08/2022
- 1.5. Data da Resposta: 10/08/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 15/08/1947 – 74 anos
- 2.2. Sexo: masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) ligada ao gene da transtirretina (TTR) – CID E85.1

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

O medicamento solicitado - TEGSEDI (INOTERSEN) - é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a parte autora? Há quanto tempo ele foi incorporado à terapêutica da doença da parte autora? Possui registro na Anvisa? Foi incorporado ao SUS? Houve proposta de incorporação ou de não incorporação?

A doença é rara. Somente recentemente foram propostos medicamentos que modifiquem seu curso, sendo os tratamentos anteriormente propostos voltados ao controle de complicações. A CONITEC incorporou o tafamidis para o tratamento da doença. O TEGSEDI® (inotersena) obteve registro sanitário pela ANVISA em 29 de outubro de 2019. Houve proposta de incorporação, analisada pela CONITEC em 22/07/2022, a ser disponibilizada para consulta pública, conforme se segue: “A Conitec, em sua 110ª reunião ordinária, realizada no dia 07 de julho de 2022, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do inotersena nonadecassódia para tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina (PAF-TTR). Os membros do plenário concordaram que, embora a demanda envolva proposta de tratamento para uma condição clínica rara deve ser considerada a razão de custo-efetividade e o impacto orçamentário da tecnologia. A matéria foi disponibilizada em consulta pública”.

O medicamento solicitado (TEGSEDI e INOTERSEN) é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Na revisão da literatura realizada para elaboração desta nota técnica não foram encontrados estudos clínicos que comparassem diretamente as medicações inosartana e tafamidis. De maneira indireta, a inosartana foi comparada com o patirisan, com piores desfechos (Gorevic, 2021). As três medicações também não podem ser comparadas de forma indireta pois há diferenças metodológicas em seus estudos (Samjoo, 2020).

Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da parte autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Na literatura, conforme relatado, não há comparação direta entre a medicação proposta e aquela fornecida pelo SUS. O que existe nos documentos médicos é o relato de que o paciente teve progressão da doença enquanto em uso de tafamidis, enquanto teve melhora clínica com uso da inotersena desde 2021, não sendo explicitadas as fontes de recursos para a utilização da medicação.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

Tegsedí (Inotersen) 284mg – 04 ampolas/mês

4.2. Princípio Ativo: INOTERSENA NONADECASSÓDICA

4.3. Registro na ANVISA: 1577000020023

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: NÃO

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: 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 NONADECASSÓDICA

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 4 ENVOL SER PREENC VD TRANS X 1,5 ML

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 168.075,64

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 285.095,29

4.8. Tratamento mensal:

4.8.1. Dose recomendada: Tegsedí (Inotersen) 284mg – 04 ampolas/mês

4.8.2. Custo mensal - preço máximo de venda ao Governo: R\$ 168.075,64

4.8.3. Custo mensal - preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 285.095,29

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência julho de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

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

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, 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 deambulatoria 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 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.

O inotersena é um oligonucleotídeo antisense (ASO) que inibe a produção hepática de TTR, resultando em níveis reduzidos de TTR em controles saudáveis e em pacientes com ATTR hereditário com polineuropatia. Trombocitopenia moderada a grave e complicações hemorrágicas foram relatadas com este agente. Benefícios também foram demonstrados para cardiomiopatia amiloide devido a ATTR.

Um estudo de fase III envolvendo 172 pacientes com amiloidose ATTRv que foram aleatoriamente designados em uma proporção de 2:1 para receber injeções subcutâneas semanais de inotersana (300 mg) ou placebo por 15 meses demonstrou desfechos primários significativamente melhores, representados por comprometimento da neuropatia e escores de qualidade de vida (Benson, 2018). Como a glomerulonefrite e a trombocitopenia foram relatadas como eventos adversos graves, é necessária uma monitorização cuidadosa da função renal e da contagem de plaquetas em pacientes recebendo inotersana (Koike, 2020).

A análise da CONITEC (Brasil, 2022) avaliou a evidência disponível sobre eficácia e segurança de inotersena no tratamento de PAF-TTR, baseada em ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. As evidências analisadas, de acordo com a ferramenta GRADE, foram identificadas de qualidade alta. Quanto aos desfechos analisados no ECR, o inotersena modifica o curso da neuropatia, estabilizando a progressão da doença e melhorando a qualidade de vida em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à transtirretina.

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

Na revisão da literatura realizada para elaboração desta nota técnica não foram encontrados estudos clínicos que comparassem diretamente as medicações inosartana e tafamidis. De maneira indireta, a inosartana foi comparada com o patirisan, com piores desfechos (Gorevic, 2021). As três medicações também não podem ser comparadas de forma indireta pois há diferenças metodológicas em seus estudos (Samjoo, 2020).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A evidência disponível sobre eficácia e segurança de inotersena no tratamento de PAF-TTR é baseada em ensaio clínico de fase III. As evidências analisadas, de acordo com a ferramenta GRADE, foram identificadas de qualidade alta a moderada. Quanto aos desfechos analisados, no ECR os pacientes tratados com o inotersena modifica o curso da neuropatia e melhora a qualidade de vida em pacientes com PAF-TTR. O estudo demonstra que houve redução e estabilização em pacientes tratados com inotersena, como limitação do estudo têm-se a exclusão de pacientes com doença em estágio terminal.

5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Nas declarações clínicas, alega-se que o paciente teve progressão da doença em uso de tafamidis, preconizado pelo SUS. Há acometimento cardíaco identificado pelos exames anexados e neurológico descrito nos relatórios. A situação foi estudada em ensaios clínicos randomizados que compararam a medicação com placebo. A avaliação de custo eficácia recém terminada pela CONITEC (julho/2022) é de que não há sustentabilidade econômica na incorporação da 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

NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos 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. Relatório de recomendação. Brasília, 2022. Disponível em file:///C:/Users/clinica.geral/Downloads/20220720_Relatrio_Inotersena_PAFTRR_CP_49_2022.pdf [consultado em 09/08/2022]

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. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Outubro/2018. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_PAF_2018.pdf [consultado em 09/08/2022]

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